

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФРОЛОВА ІОЛІЯ СЕРГІЇВНА

УДК 547.792'794.3'796.1.057.03/.04:615.31.015.04]-043.83

ДИСЕРТАЦІЯ

СТВОРЕННЯ НОВИХ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ СПОЛУК В РЯДУ
5-(1H-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4-R-3-ТІО(АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ»

226 «Фармація, промислова фармація»
(15.00.02 – фармацевтична хімія та фармакогнозія)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело


_____ І. С. Фролова

Науковий керівник Каплаушенко Андрій Григорович, доктор фармацевтичних
наук, професор

Запоріжжя – 2020

АНОТАЦІЯ

Фролова Ю. С. Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань «Охорона здоров'я» за спеціальністю 226 «Фармація, промислова фармація». – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

Дисертаційна робота відноситься до актуальних та важливих проблем сучасної фармації. У роботі висвітлено шлях пошуку біологічно активних речовин на основі розробки методик отримання та вивчення властивостей нових похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, що володіють низькою токсичністю, та завдяки високим показникам біологічної активності, можуть стати основою для створення оригінальних лікарських засобів. При цьому до поглибленого вивчення рекомендовано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін, що має високі показники протимікробної та протигрибкової дії. Для даної сполуки розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проект «Методів контролю якості» на субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських засобів.

Ретельний аналіз літератури, щодо теми дослідження, показав цілий ряд питань, що потребують вирішення, серед яких цілеспрямоване створення біологічно активних сполук, похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, що проявляють широкий спектр біологічної активності та мають низькі показники токсичності. В роботі проаналізовано вплив замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, особливо звертали увагу на збільшення чи зменшення показників біологічної дії при заміні атому Сульфуру на атом Нітрогену в третьому положенні ядра, що стало метою нашого дослідження.

В ході виконання наукового дослідження адаптовано вже відомі методики синтезу 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, що базуються на використанні карбонових кислот із алкільними, арильними та гетерильними замісниками в якості вихідних речовин.

Для створення нових похідних 1,2,4-тріазолів синтезовано 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили. В якості вихідних речовин використано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони. Синтез проведено додаванням галогенонітрילів (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропаннітрилу, 2-(хлорметил)бензонітрилу, 3-(хлорметил)бензонітрилу або 4-(хлорметил)бензонітрилу) до відповідних тіонів у лужно-спиртовому середовищі.

З метою розширення пошуку нових біологічно активних сполук, похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, було синтезовано 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанові(пропанові) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойні кислоти, використовуючи 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили як вихідні речовини. Кислоти отримано двома способами, а саме завдяки кислотному (хлоридна або сульфатна кислоти) і лужному (натрій гідроксид) гідролізу. Більш високі виходи цільового продукту отримано при кислотному гідролізі в присутності кислоти сульфатної, тому цей спосіб рекомендований як препаративний.

Для покращення розчинності синтезованих раніше 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових), 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот та для пошуку малотоксичних сполук із широким спектром фармакологічної дії, створено ряд неорганічних та органічних солей, похідних вищезазначених кислот.

Калієві та натрієві солі 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот синтезовані взаємодією відповідних

кислот з розчинами калій чи натрій гідроксиду у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника. Купрум (II), цинк (II) та ферум (II) 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоати отримано відповідно з калій або натрій 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоатів додаванням до останніх розчинів купрум (II), цинк (II) або ферум (II) сульфатів. Солі 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот з органічними основами (метиламіном, диетиламіном) синтезовані розчиненням вихідних речовин в етанолі з подальшим випаровуванням розчинника.

Насиченням 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо} (ацето-, пропано-, бензо)нітрилів током сухого гідроген хлориду у відповідному спиртовому середовищі, при постійному охолодженні реакційної суміші до -5 °С, отримано алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідати, серед яких знайдено речовину з вираженою гіпоглікемічною дією.

Реакцію 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів з 5-аміно-2-хлорпіридином проведено у середовищі пропілового спирту з отриманням 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів, що в подальшому дало змогу синтезувати наступні класи біологічно активних сполук. Так, 6-[(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни отримано взаємодією 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів із відповідними альдегідами (30%-вим водним розчином ацетальдегіду, 2-карбоксибензальдегідом, 3-метоксибензальдегідом, 3-фторбензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, 4-хлорбензальдегідом, 4-диметиламінобензальдегідом, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегідом, 2,4-диметоксибензальдегідом, 2-гідроксинафтальдегідом) у середовищі кислоти етанової. В подальшому, для встановлення залежності «будова-дія» розроблено препаративну методику селективного відновлення подвійного зв'язку аліфатичної іміногрупи C=N синтезованих раніше 6-[(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-

іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів. В якості відновлювального агенту було обрано натрійборгідрид, реакцію проводили у середовищі диметилформаміду.

В межах наукового дослідження було вирішено атом Сульфуру у третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу замінити на атом Нітрогену, що дозволило отримати 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазоли та їх похідні, а також значно розширити коло пошуку біологічно активних сполук серед похідних 1,2,4-тріазолу. Дана задача була вирішена шляхом двогодинного кип'ятіння аміногуанідин гідрохлориду з 1*H*-тетразол-1-етановою кислотою у сильно лужному середовищі. Після чого суміш охолоджували за кімнатної температури, нейтралізували, відфільтровували та отримали 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін.

Продовжуючи тему дисертаційної роботи, на наступному етапі було синтезовано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміні. В якості вихідного агенту було використано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін та відповідні альдегіди (50%-вий водний розчин формальдегіду, 30%-вий водний розчин ацетальдегіду, бензальдегід, 2-карбоксибензальдегід, 3-фторбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегід, 5-нітрофуран-2-карбальдегід). Реакцію проводили за кімнатної температури, з використанням кислоти етанової в якості середовища.

Реакцію селективного відновлення подвійного аліфатичного зв'язку C=N-групи для 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів проведено завдяки натрій боргідриду у середовищі диметилформаміду з утворенням 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів.

5-(1*H*-Тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етаніміні отримано реакцією 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну з відповідними кетонами (ацетон, бромацетон, 4-аміноацетофенон,

4-фторацетофенон, 4-метоксиацетофенон) за кімнатної температури в середовищі кислоти етанової.

На наступному етапі синтезовано *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовини. В якості вихідної речовини використали 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін та відповідні ізотіоціанати (метил-, етил-, ізотіоціанат) у середовищі 1,4-діоксану.

Ацелювання 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну проведено у середовищі 1,4-діоксану з ангідридом кислоти етанової, в результаті отримано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетамід.

Всі синтезовані речовини очищено методом кристалізації з індивідуальних розчинників, або їх сумішей. Будову синтезованих сполук підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу, а саме елементним аналізом, ІЧ-спектрофотометрією та ¹Н ЯМР-спектрометрією, а їх індивідуальність та молекулярну масу – методом високоефективної рідинної хромато-мас-спектрометрії.

В ході виконання дисертаційної роботи було синтезовано близько 100 нових сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу для яких проведено вивчення різних видів біологічної активності, що дало змогу виявити найактивніші структури та в залежності від природи та положення замісників встановити закономірності «будова-дія».

Дослідження біологічної активності синтезованих речовин було проведено на базі Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету (голова – д. мед. н., професор Абрамов А. В.). Випробування проведені в лабораторії експериментальної фармакології і функціональної біохімії (виконавці: к. фарм. н. Пругло Є. С. та к. фарм. н. Клеванова В. С.), в лабораторії мікробіологічних досліджень (виконавець к. мед. н. Поліщук Н. М.). Поглиблене вивчення протимікробної активності речовини-лідера проведено на базі Сумського національного аграрного університету під керівництвом професора, д. вет. н. Фотіної Т. І.

На першому етапі біологічної частини роботи досліджено гостру токсичність 41 синтезованої сполуки похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Встановлено, що ЛД₅₀ отриманих речовин знаходиться в межах 357-1060 мг/кг.

В ході вивчення біологічної активності вперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу знайдено речовини, що проявили високі показники протимікробної та прогрибкової (6 з 22), діуретичної (5 з 21), актопротекторної (3 з 14), антигіпоксичної (6 з 18), жарознижуючої (2 з 14) та гіпоглікемічної (4 з 10) дії. Це дало змогу рекомендувати для поглибленого вивчення 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін як потенційний протимікробний і протигрибковий препарат, діетиламоній 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоат як потенційний антигіпоксичний засіб з діуретичними властивостями, 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-*N*-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-*N*-(4-диметиламінобензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін як потенційні антигіпоксичні агенти, а також пропіл 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]пропанімідат як потенційний гіпоглікемічний засіб.

Встановлено закономірності впливу замісників по С₄-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні тіо- на аміно-групу в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу, а саме:

– введення в четверте положення ядра 1,2,4-тріазолу фенільного замісника приводить до підвищення токсичності речовин. Це найбільш помітно в ряду 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу. При цьому похідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-3-тіо-1,2,4-тріазолу мають достатньо високі показники діуретичної, антипіретичної та гіпоглікемічної активності у порівнянні з 3-аміно-1,2,4-тріазолами;

– гідроліз нітрилів 2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо-1,2,4-тріазол-3-іліто)ацетатних(пропанових, бензойних) кислот призводить до незначного зменшення гострої токсичності та впливає на високі показники антипіретичної активності;

– перехід до солей 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот призводить до підвищення показників діуретичної, актопротекторної, антигіпоксичної та гіпоглікемічної дії, при цьому гостра токсичність сполук знаходиться в межах 607-977 мг/кг;

– заміна тіо- на аміно-групу в третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу призводить до незначного зниження токсичності та підвищення протимікробної та актопротекторної дії.

В ході проведеного первинного фармакологічного скринінгу для 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімі-нуметодом дифузії в агарі (метод «колодязів») підтверджено високі показники протимікробної та протигрибкової дії. Для цієї сполуки розроблено та затверджено проект лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проект «Методів контролю якості» на субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських засобів.

Результати дослідження біологічної дії, а також встановлені закономірності залежності «будова-дія», можуть бути застосовані для цілеспрямованого пошуку біологічно активних сполук серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.

Результати дисертаційної роботи, впроваджено в навчальний та науково-дослідний процес вищих навчальних закладів України.

Ключові слова: похідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, модифікація, синтез, фізико-хімічні властивості, біологічна активність.

ANNOTATION

Frolova Yu. S. Creation of new biologically active compounds in a series of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-3-thio(amino)-1,2,4-triazole. – Qualification scientific work with the manuscript copyright.

Thesis for the Degree of PhD in the field of knowledge "Health care", specialty 226 "Pharmacy, industrial pharmacy" – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The thesis is about actual and important problems of modern pharmacy. The path of the search for biologically active substances based on the development of methods for obtaining was investigated and the properties of new derivatives of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-3-thio(amino)-1,2,4-triazoles, which have low-toxicity and high levels of biological activity, was studied. These compounds can be the basis for the creation of original medicines. Furthermore, 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(5-nitrofuran-2-yl)methanimine, which has high rates of antimicrobial and antifungal activity, is recommended for the in-depth study. For this compound, the project of laboratory synthesis method, technical requirements for the final product, and the project "Quality control methods" for the manufacture of non-sterile medicinal products have been developed and approved.

Moreover, the careful analysis of the literature revealed a number of issues requiring a solution, among which the purposeful creation of biologically active compounds, derivatives of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-3-thio(amino)-1,2,4-triazole, which exhibit a wide spectrum of biological activity and have low toxicity. The influence of substituents on the 1,2,4-triazole nucleus was analyzed. To address this, the changes in biological activities when replacing the Sulfur with the Nitrogen in the third position of 1,2,4-triazole was studied.

Known methods of synthesis of 3-thio(amino)-1,2,4-triazoles, which are based on the use of carboxylic acids with alkyl-, aryl- and heteryl-substituents, have been adopted.

For creating new derivatives of 1,2,4-triazoles 2-[[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-(1,2,4-triazole-3-yl)thio}(aceto-, propano-, benzo)]nitriles were synthesized. 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thiones were used as starting materials. The synthesis was carried out by the addition of halogenitrile (chloroacetonitrile, 3-chloropropanenitrile, 2-(chloromethyl)benzonitrile, 3-(chloro-

methyl)benzotrile or 4-(chloromethyl)benzotrile) to the thiones in the alkaline-alcoholic medium.

For the synthesis of 2-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethane(propane), 2-, 4-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thiomethyl]benzoic acid was used 2-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio}(aceto-, propano-, benzo)nitriles. Acids were obtained in two ways, namely, by acid (chloride and sulphate) and alkaline (sodium hydroxide) hydrolysis. The highest yields of the target product were received by acid hydrolysis with sulphate acid. So this method is recommended for scientists as preparative.

A number of inorganic and organic salts, derivatives of the synthesized acids were created in the next stage of our research. Potassium and sodium salts of 2-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethane and 2-, 4-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thiomethyl]benzoic acids were synthesized using the reaction of acids with solutions of potassium or sodium hydroxide. Copper (II), zinc (II) and iron (II) 2-, 4-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thiomethyl]benzoates were received by the reaction of potassium or sodium 2-, 4-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thiomethyl]benzoates with solutions of copper (II), zinc (II) or iron (II) sulfates. The salts of 2-, 4-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thiomethyl]benzoic acids with organic bases (methylamine, diethylamine) were obtained by the reaction of the starting substances with ethanol.

2-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio}(aceto-, propano-, benzo)nitriles were saturated of dry hydrogen chloride in alcoholic medium, with constant cooling of the reaction mixture to -5 °C, and alkyl 2-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]ethano(propano-, benz)imidates were taken. There is a substance with a pronounced hypoglycemic effect was found.

The reaction of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-1,2,4-triazole-3-thiones with 5-amino-2-chloropyridine was carried out in propyl alcohol to give 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-(1,2,4-triazole-3-yl)thio)pyridine-3-amines, after

which was created the new classes of biologically active compounds. So, 6-[[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]pyridine-3-yl)-(alkyl-, aryl)methanimines were obtained by reaction 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-(1,2,4-triazole-3-yl)thio)pyridine-3-amines with the aldehydes (30% acetaldehyde solution, 2-carboxybenzaldehyde, 3-methoxybenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 4-fluorobenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde, 4-dimethylaminobenzaldehyde, 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde, 2,4-dimethoxybenzaldehyde, 2-hydroxynaphthaldehyde) in acetic acid. Subsequently, a preparative method of selective reduction of the double bond of imino-group C=N by imines was developed for the determination of the "structure-action" dependence. Sodium borohydride was selected as a reducing agent. This reaction was carried out in dimethylformamide.

The next stage of our work it was replaced the Sulfur on the Nitrogen in the third position of the 1,2,4-triazole, which allowed the creation of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-3-amino-1,2,4-triazole and their derivatives. This problem was solved by two-hour boiling of aminoguanidine hydrochloride with 1*H*-tetrazole-1-acetic acid in an alkaline medium. Then the mixture was cooled at room temperature, was neutralized, was filtered and was gotten with 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-amine.

In the next step, 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(alkyl-, aryl-, heteryl)methanimines were synthesized. 5-(1*H*-Tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-amine was used as the starting agent with the aldehydes (50% formaldehyde solution, 30% acetaldehyde solution, benzaldehyde, 2-carboxybenzaldehyde, 3-fluorobenzaldehyde, 3-nitrobenzaldehyde, 4-chlorobenzaldehyde, 4-methoxybenzaldehyde, 4-dimethylaminobenzaldehyde, 3,4-dimethoxybenzaldehyde, 4-hydroxy-2-methoxybenzaldehyde, 5-nitrofur-2-carbaldehyde). The reaction was carried out at room temperature using acetic acid.

The reaction of selective reduction of the double aliphatic bond of C = N group of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(alkyl-, aryl-, heteryl)methanimines was carried out with sodium borohydride in

dimethylformamide to form 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(alkyl-, aryl-, heteryl)methanimines.

5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-*R*-ethanimines was synthesised by reacting of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-amine with ketones (acetone, bromoacetone, 4-aminoacetophenone, 4-fluoroacetophenone, 4-methoxyacetophenone) at room temperature in acetic acid.

On the next step, *N*-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)-3-*R*-thiourea was synthesized. 5-(1*H*-Tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-amine was used as a starting material with isothiocyanates (methyl-, ethyl-, isothiocyanate) in 1,4-dioxane.

Acelation of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-amine was carried out in 1,4-dioxane with acetic anhydride, was resulted in 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-ylacetamide.

All synthesized substances were purified by the method of crystallization from individual solvents or their mixtures. The structure of synthesized compounds was confirmed by a complex of modern physical-chemical methods of analysis, such as elemental analysis, IR-spectrophotometry and ¹H NMR-spectrometry, their individuality, and molecular mass - by the method of high-performance liquid chromatography-mass spectrometry.

During the thesis, about 100 new compounds were synthesized in the series of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-3-thio(amino)-1,2,4-triazole which have different types of biological activity. It made to identify the most active structures, depending on the nature and position of the substituents, to establish the laws of "structure-action".

All research on biological activity was carried out at the Training Medical Laboratory Center (head of this centre - MD, PhD, DSc, Professor A. V. Abramov). The researchers were carried out in the Laboratory of Experimental Pharmacology and Functional Biochemistry (performers: PhD, E. S. Pruglo and PhD, V. S. Klevanova), the laboratory of microbiological research (the performer PhD, N. M. Polyshchuk). The in-depth study of the antimicrobial activity of the

substance-leader was conducted on the basis of the Sumy National Agrarian University by the direction of the Professor, PhD, DSc Fotina T. I.

In the first stage of the biological part of the work, the acute toxicity of 41 synthesized derivatives of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-3-thio(amino)-1,2,4-triazole were studied. It has been established that the LD₅₀ of the synthesized substances were in the range of 357-1060 mg / kg.

The substances with high antimicrobial and antifungal (6 out of 22), diuretic (5 out of 21), actoprotective (3 out of 14), antihypoxic (6 of 18), antipyretic (2 out of 14) and hypoglycemic (4 out of 10) actions were detected.

Some substances were determined for the in-depth study of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(5-nitrofuranyl)methanimine as a potential antimicrobial and antifungal agent, diethylammonium 4-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thiomethyl]benzoate as a potential antihypoxic agent with diuretic properties, 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-*N*-ethyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-amine and 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-*N*-(4-dimethylaminobenzyl)-4*H*-1,2,4-triazole-3-amine as potential antihypoxic agents, propyl 2-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thio]propanimide as a potential hypoglycemic agent.

The regularities of the substitution effects on the C₄ atom of the nucleus were established 1,2,4-triazole and when replacing Sulfur with Nitrogen in the third position of heterocycle, i.e:

- the introduction into the fourth position of the 1,2,4-triazole of the phenyl substituent leads to increase in the toxicity of substances. This is the most noticeable in the series of 3-thio derivatives of 1,2,4-triazole. The derivatives of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-3-thio-1,2,4-triazole have high diuretic, antipyretic and hypoglycemic activity rates compared to 3-amino-1,2,4-triazoles;

- the hydrolysis of nitriles of 2-(5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-3-thio-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic(propanoic, benzoic) acids are resulted in slight decrease in acute toxicity, and influences high levels of antipyretic activity;

– the transition to salts of 2-, 4-[5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-phenyl-(1,2,4-triazole-3-yl)thiomethyl]benzoic acids are led to increase in the diuretic, actoprotective, antihypoxic and hypoglycemic effects, with acute toxicity of compounds in the 607-977 mg / ml;

– the substitute of the Sulfur by the amino-group in the third position of the 1,2,4-triazole is led to slight decrease in toxicity, antimicrobial and antifungal activity.

According to our research, the primary pharmacological screening for 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl-1-(5-nitrofur-2-yl)-methanamine were confirmed by diffusion in Agar. It was showed the high rates of antimicrobial and antifungal activity.

For this compound, the project of the laboratory synthesis method, the technical requirements for the final product, and the project "Quality control methods" for manufacturing non-sterile medicinal products have been developed and approved.

The results of the study of biological activity were decided, laws of the "structure-action" dependence were established, which can be applied for the purposeful search for biologically active compounds among the derivatives of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-3-thio(amino)-1,2,4-triazole.

The results of the thesis, which were introduced in the educational and research process of higher educational institutions of Ukraine.

Key words: derivatives of 5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-3-thio(amino)-1,2,4-triazole, modification, synthesis, physical-chemical properties, biological activity.

Список публікацій здобувача

1. Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу : монографія / А. Г. Каплаушенко та ін. Запоріжжя: ЗДМУ, 2016. 178 с. (Дисертанткою виконано частину аналізу літературних джерел, підготовлено монографію до друку).

2. Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2. С. 32–37. (Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

3. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis and physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines. *Zaporozhye Medical Journal*. 2017. № 1. P. 100–104. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

4. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*. 2018. Т. 1, № 10. P. 26–30. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

5. Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physicochemical properties of alkyl-2-(3-thio-5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)ethan(propan,benz)imidates. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Vol. 16, Iss. 4 (64). P. 11-17. (Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

6. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу, що містять в своєму складі ядро 1*H*-тетразолу. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019. 6 (36). С. 23-30. (Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

7. Пат. на винахід № 113818 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01). Пропіл 3-((5-((1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанімідат гідрогенхлорид, що проявляє гіпоглікемічну активність / Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г., Тржецинський С. Д., Клеванова В. С. № а 2016 04950 ; заявл. 04.05.16 ; опубл. 10.03.17, Бюл. № 5. (Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).

8. Пат. на винахід № 114457 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01). Диетиламоній 4-(((3-((1*H*-тетразол-1-іл)метил)-4-феніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)бензоат, що виявляє антигіпоксичну активність / Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. № а 2016 04948 ; заявл. 04.05.16 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. (Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).

9. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту 5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Актуальні питання клінічної медицини* : матер. ІХ всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, Запоріжжя, 30 жовт. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 28–29. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

10. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту *R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2016* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 24-25 берез. 2016

р. Запоріжжя, 2016. С. 55–56. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

11. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 5-(1,2,3,4-тетразол-1-іл)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. «Хист», *Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених* : матер. III міжнар. медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» ВІМСО 2016. Чернівці, 6-8 квіт. 2016 р., Чернівці: СНТ БДМУ, 2016, випуск 18. С. 582. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

12. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту 5-((1H-тетразол-1-іл)метил)-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. уч., присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р., Запоріжжя, 2016. С. 226. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

13. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-(5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіо)-алканових(аренових) кислот та їх солей. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних* : матер. V регіон. Наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених, Запоріжжя, 26 лист. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 177. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

14. Гуліна Ю. С. Вивчення гіпоглікемічної активності в ряду алкіл-2-(5-(1H-тетразол-1-іл)метил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етан(пропан, бенз)імідатів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. I Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 30-31 берез. 2017 р. Х., 2017. С. 99. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

15. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей 6-(5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метилен-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-іл)-(алк, ар, гетер)ілметанімінів та їх відновлення. *Нанотехнології у фармації та медицині* : матер. Укр. наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю. Харків, 19-20 квіт. 2017 р. X., 2017. С. 21. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

16. Гуліна Ю. С. Синтез, дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазолу. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 151. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

17. Фролова Ю. С. Відновлення (2,3,4)-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та встановлення їх фізико-хімічних властивостей. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : матер. наук.-практич. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених. Запоріжжя, 9 груд. 2017 р., Запоріжжя, 2017. С. 141-142. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

18. Фролова Ю. С. Токсикологічні властивості 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіолів та його похідних. *Нанотехнології у фармації та медицині* : матер. II Укр. наук.-практ. інтернет-конфер. з міжнар. участю. Харків, 19-20 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 90. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

19. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г., Ігнатова Т. В. Створення потенційних лікарських засобів на основі похідних 1,2,4-тріазолу. *До 100-річчя Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара* : матер. XVI Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії. Дніпро, 21-24 трав. 2018 р., Д., 2018. С. 76-78. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

20. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження діуретичної дії в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. III Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 14-15 берез. 2019 р. X., 2019. С. 279. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

21. Фролова Ю. С. Вивчення актопротекторної активності серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*. Тернопіль, 15-17 квіт. 2019 р., Т., 2019. С. 231. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	23
ВСТУП.....	24
РОЗДІЛ 1 ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ ТА БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ 1,2,4-ТРІАЗОЛІВ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	32
1.1 Особливості синтезу тіопохідних 1,2,4-тріазолу	32
1.2 Синтез амінопохідних 1,2,4-тріазолу	44
1.3 Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу	55
РОЗДІЛ 2 ОТРИМАННЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-(1 <i>H</i> -ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4- <i>R</i> -1,2,4-ТРІАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОДАЛЬШІ ПЕРЕТВОРЕННЯ	58
2.1 Синтез, фізико-хімічні властивості та прогнозування подальших реакцій в ряду 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -1,2,4-тріазол-3-тіонів	58
2.2 Дослідження синтетичних та фізико-хімічних властивостей 2-[{5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів	62
2.3 Отримання ряду 2-[5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -(1,2,4-тріазол-3- іл)тіо]етанових(пропанових), 2-, 4-[5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4-феніл- (1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот	64
2.4 Синтез солей 2-[5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол- 3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4- тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот та їх будова	68
2.5 Отримання ряду алкіл-2-[{5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -(1,2,4- тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів та вивчення їх фізико- хімічних властивостей.....	72

2.6 Синтез 6-(5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та вивчення їх будови	76
2.7 Дослідження синтетичних та фізико-хімічних властивостей 6-(((5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів	79
2.8 Відновлення 6-(((5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів	82
2.9 Опис експериментів	85
ВИСНОВКИ	91
РОЗДІЛ 3 СТВОРЕННЯ, МОДИФІКАЦІЯ, ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 5-(1 <i>H</i> -ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4 <i>H</i> -3-АМІНО-1,2,4-ТРИАЗОЛУ	93
3.1 Створення, будова та фізико-хімічні властивості 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-аміну	93
3.2 Створення, будова та фізико-хімічні властивості 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів	96
3.3 Синтез, модифікація та будова 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл-1- <i>R</i> -етанімінів	98
3.4 Відновлення 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та встановлення їх фізико-хімічних властивостей	100
3.5 Дослідження фізико-хімічних властивостей <i>N</i> -(5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл)-3- <i>R</i> -тіосечовин	103
3.6 Вивчення реакції ацелювання 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4 <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-аміну	106
3.7 Опис експериментів	108
ВИСНОВКИ	110
РОЗДІЛ 4 ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ ПОХІДНИХ 5-(1 <i>H</i> -ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4- <i>R</i> -3-ТІО(АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ.	

ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА, ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ	111
4.1 Гостра токсичність синтезованих сполук	112
4.2 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності синтезованих речовин	115
4.3 Вивчення діуретичної дії похідних 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.	120
4.4 Дослідження актопротекторної дії синтезованих сполук	123
4.5 Антигіпоксична дія синтезованих сполук	125
4.6 Обговорення антипіретичної активності в ряду 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>R</i> -3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу та його похідних	127
4.7 Вивчення гіпоглікемічної активності синтезованих речовин	129
4.8 Розробка лабораторної методики синтезу 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну	131
4.9 Розробка проекту технічних умов отримання потенційної субстанції 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну	132
4.10 Розробка проекту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить 5-(1 <i>H</i> -тетразол-1-іл)метил-4- <i>H</i> -1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін	133
ВИСНОВКИ	134
ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ.....	136
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	138
ДОДАТКИ	138

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ДМФА/DMF	– диметилформаїд;
БАР	– біологічно активна речовина;
ВЕРХ-МС	– високоефективна рідинна хроматографія з мас-спектрометричною детекцією;
ВООЗ	– Всесвітня організація охорони здоров'я;
ДФУ	– Державна фармакопея України;
ІЧ	– інфрачервоний;
МБК	– мінімальна бактеріостатична концентрація;
МІК	– мінімальна інгібуюча концентрація;
МКЯ	– методи контролю якості;
РНК	– рибонуклеїнова кислота;
ТУ	– технічні умови;
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт;
ЯМР	– ядерний магнітний резонанс;
ЛД ₅₀	– середня летальна доза;
ДНФ	– дїнітрофенол.

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Життя сучасної людини дуже змінилося за останнє століття. Модернізоване устаткування, різноманітні прилади та комп'ютерна техніка значно полегшують побут людей. Але з іншої сторони, з розвитком техніки та технологій, погіршується стан здоров'я суспільства та людини зокрема. Згідно даних Міністерства охорони здоров'я України відомо, що за останні роки збільшилась кількість людей з порушеннями серцево-судинної та нервової систем, органів дихання, з'явилося більше уроджених аномалій, деформацій або хромосомних порушень та інших наслідків, спричинених зовнішніми факторами. Не зважаючи на достатньо стрімкий розвиток медицини та фармації, велика кількість проблем є не вирішеними. Недоліки фармакотерапії захворювань, обмеження номенклатури, перш за все вітчизняних лікарських засобів та наявність побічних ефектів є основною проблемою та передумовою для пошуку нових високоефективних та малотоксичних вітчизняних лікарських засобів фармацевтичного ринку України. Досить високу реакційну здатність, значний потенціал хімічних перетворень та біологічну дію на фоні низької токсичності проявляє арсенал синтетичних речовин на основі гетероциклічної системи 1,2,4-тріазолу.

На сьогодні наявна велика кількість публікацій, щодо синтезу, вивчення фізико-хімічних властивостей та біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу. Хімією 1,2,4-тріазолу займаються в усьому світі. Завдяки наполегливій праці професора Книша Є. Г., перші роботи якого побачили світ в 70-х роках минулого століття, науковці Запорізького державного медичного університету є великою школою, що займаються проблематикою створення оригінальних ліків на основі похідних 1,2,4-тріазолу. На сьогодні знайдено велику кількість потенційних молекул, похідних 1,2,4-тріазолу, з різними видами біологічної активності та впроваджено у промисловий випуск ряд лікарських препаратів, а саме «Тіотріазолін», «Тіокс», «Авесстим» та «Трифузол».

Отримані дані вивчення синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу вказують на величезну роботу, але на сьогодні в літературі відсутня інформація щодо дослідження 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, що містять в п'ятому положенні ядра 1,2,4-тріазолу тетразолметильний замісник.

Тому, пошук біологічно активних сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу є актуальним та має як теоретичну, так і практичну значимість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами

Дисертаційна робота виконана у відповідності до плану науково-дослідних робіт Запорізького державного медичного університету з проблеми МОЗ України «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-арил- і 5-гетерил-1,2,4-тріазол-3-тіонів» (номер державної реєстрації 0113U005084), а також «Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей похідних 5-арил- та 5-гетерил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів» (номер державної реєстрації 0118U004249). Автором особисто проведені дослідження нових похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.

Мета і завдання дослідження

Основна мета даної роботи: цілеспрямований пошук нових речовин, що володіють низькою токсичністю та проявляють широкий спектр біологічної дії серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, а також встановлення впливу замісників в ядрі 1,2,4-тріазолу і атомів Нітрогену та Сульфуру на біологічну активність.

Для реалізації вищезазначеної мети були поставлені такі задачі:

– виходячи з проведеного аналізу літературних джерел та узагальнення інформації щодо методик синтезу, біологічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу синтезувати ряд 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів, для яких спрогнозувати й дослідити подальші реакції електрофільного заміщення;

– запропонувати методики отримання 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів та вивчити перебіг їх кислотного та лужного гідролізу; для біологічного скринінгу синтезувати ряд іміноестерів та солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот;

– отримати 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни та на їх основі синтезувати ряд 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів, при цьому дослідити реакцію селективного відновлення останніх;

– для збільшення спектру біологічно активних речовин синтезувати 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін, для якого вивчити реакцію ацелювання; в подальшому отримати 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метан(етан)-іміни(аміни); провести цілеспрямований синтез *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин;

– структуру та індивідуальність всіх синтезованих сполук підтвердити комплексом сучасних фізико-хімічних методів, а саме елементним аналізом, ІЧ-спектрофотометрією, ¹H ЯМР-спектрометрією та ВЕРХ-МС;

– визначити потенційні біологічно активні речовини, насамперед дослідити синтезовані сполуки на гостру токсичність, протимікробну та протигрибкову, діуретичну, актопротекторну, антигіпоксичну, антипіретичну та гіпоглікемічну дії. Встановити закономірності впливу замісників, в тому числі по С₄-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні Сульфуру на Нітроген в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу на біологічну активність;

– для поглибленого вивчення рекомендувати малотоксичну, найбільш активну в біологічному аспекті молекулу. Розробити та затвердити проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також «Методів контролю якості» на найбільш перспективну речовину.

Об'єкт дослідження. Розробка методів синтезу, дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, як потенційних біологічно активних речовин.

Предмет дослідження. 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазоли та продукти їх хімічних перетворень.

Методи дослідження

Для синтезу нових сполук, похідних 1,2,4-тріазолу було використано загальноприйняті методи органічного синтезу, для встановлення чистоти та будови синтезованих речовин застосовано фізико-хімічні методи, а саме елементний аналіз, ІЧ-спектрофотометрію, ¹H ЯМР-спектрометрію, хромато-мас-спектрометрію. Токсикологічні та біологічні властивості вивчено завдяки біологічним і біохімічним методам, а саме досліджено протимікробну, протигрибкову, діуретичну, гіпоглікемічну, жарознижуючу, актопротекторну та інші активності. Статистичну обробку одержаних результатів проведено завдяки комп'ютерній програмі Excel-7.0 (MicrosoftCorp., США) та «STATISTICA® forWindows6.0» (StatSoftInc., ліцензія № AXXR712D833214FAN5).

Наукова новизна отриманих результатів

В дисертаційній роботі, запропоновано не вивчений напрям створення нових потенційних біологічно активних речовин похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, в наслідок чого синтезовано близько 100 неописаних в літературі сполук.

Вперше підібрано умови кислотного та лужного гідролізу 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів з отриманням відповідних кислот.

Запропоновано препаративні методики синтезу невідомих раніше 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів, іміноестерів та солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-

тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот, 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів, відповідних імінів та продуктів їх відновлення.

Вперше, в рамках наукової школи, атом Сульфуру у третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу замінено на атом Нітрогену, що дало змогу синтезувати 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін та ряд похідних на його основі, а саме 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміні(аміни), 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етаніміні, *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовини та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетамід.

Для похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу вперше вивчено гостру токсичність, протимікробну та протигрибкову, діуретичну, актопротекторну, антигіпоксичну, антипіретичну та гіпоглікемічну дії, що дало змогу встановити закономірності між характером і природою замісників та проявом біологічної активності.

Наукова новизна дисертаційної роботи підтверджена двома патентами України на винахід (№ 113818, № 114457).

Практичне значення отриманих результатів

В ході проведення експериментальних досліджень зі створення нових похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, для поглибленого вивчення запропоновано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін як потенційний протимікробний та протигрибковий засіб, для якого розроблено та випробувано в напівпромислових умовах методи отримання, складено та затверджено проект технічних умов на кінцевий продукт (ТУ У 24.1- 01975472- 005:2018), а також проект МКЯ на потенційну субстанцію для виготовлення нестерильних лікарських форм, що містить дані стосовно основних характеристик, методів ідентифікації і кількісного визначення основної речовини та можливих супутніх домішок, умов зберігання та терміну придатності.

Практична значимість роботи полягає в розробці препаративних методик та синтезі 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну та їх похідних, що можуть стати в нагоді науковцям, які працюють в галузях медичної та фармацевтичної хімії.

Розширено бібліотеку ІЧ-, ¹Н ЯМР- та ВЕРХ-МС-спектрів похідних 1,2,4-тріазолу, що, в свою чергу, може стати в нагоді науковцям-синтетикам. На гостру токсичність вивчено 41 синтезовану сполуку та досліджено біологічну дію 60 речовин, з яких 26 проявили високі показники. Встановлено закономірності, в тому числі впливу замісників по С₄-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні атому Сульфуру на Нітроген в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу. Все це може бути використано в подальших дослідженнях вченими, що займаються створенням нових фармакологічноактивних лікарських засобів з незначною кількістю побічних ефектів.

Результати роботи впроваджено в науковий і навчальний процес кафедр: токсикологічної та аналітичної хімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, інституту хімічних технологій СНУ ім. В. Даля, фармацевтичної хімії та фармакогнозії ДЗ «Луганський державний медичний університет», фармації Івано-Франківського національного медичного університету, аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету, фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача

Аналіз та систематизація літературних даних, синтетична частина роботи та всі експериментальні дані виконані особисто автором.

Постановка основних завдань, обговорення отриманих результатів, основних положень та висновків проведено під керівництвом наукового керівника. В ході наукового дослідження, за допомогою інших вчених, виконано та узагальнено результати фізико-хімічних методів аналізу, а саме елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії, ¹Н ЯМР- і ВЕРХ-МС-

спектрометрії, та результати вивчення біологічної активності, за що від автора їм велика вдячність. Особисто дисертанткою систематизовано літературні дані, патентний пошук, розроблено нові препаративні методики синтезу в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Дисертанткою узагальнено отримані результати та сформульовано основні положення, що представлено до захисту.

Результати власних експериментальних досліджень висвітлено у наукових працях, опублікованих у співавторстві. Співавторами наукових праць є, насамперед, науковий керівник та науковці, спільно з якими були проведені дослідження фізико-хімічних та біологічних властивостей синтезованих сполук.

Апробація матеріалів дисертації

Найголовніші аспекти дисертаційної роботи висвітлено та обговорено на ІХ Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2015), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2016» (Запоріжжя, 2016), ІІІ Міжнародному медико-фармацевтичному конгресі студентів і молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» (Чернівці, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016» (Запоріжжя, 2016), V регіональній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих учених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» (Запоріжжя, 2016), Українській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 2016), І Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 2017, 2019), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвяченій дню науки «Сучасні аспекти

медицини і фармації – 2017» (Запоріжжя, 2017), XI Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання косметології та дерматології» (Запоріжжя, 2017), Науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» (Запоріжжя, 2017), XVI Всеукраїнській конференції молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії «До 100-річчя Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара» (Дніпро, 2018), II Українській науково-практичній інтернет-конференції з міжнародною участю “Нанотехнології у фармації та медицині” (Харків, 2018), XXIII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2019). Апробацію дисертаційної роботи проведено на фаховому семінарі за участі професорсько-викладацького складу кафедр фармацевтичного напрямку Запорізького державного медичного університету 08 жовтня 2019 року.

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 21 роботу, які в повній мірі відображають її зміст, із них монографія, 5 статей у наукових фахових виданнях (в тому числі 1 журнал в країні, яка входить до Європейського Союзу (Польща), 2 у журналах, що індексується наукометричною базою Web of Science та Scopus), 2 патенти України на винахід та 13 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 171 сторінці машинописного тексту, складається з анотації, вступу, огляду літератури, трьох розділів експериментальних досліджень, висновків, списку використаних джерел до кожного розділу та 6 додатків (69 стор.). Обсяг основного тексту 137 сторінок, робота проілюстрована 66 таблицями (41 стор.), 69 рисунками. Бібліографія включає 286 назв джерел літератури, в тому числі 150 іноземною мовою.

РОЗДІЛ 1
ДОСЛІДЖЕННЯ РЕАКЦІЙ ЕЛЕКТРОФІЛЬНОГО ЗАМІЩЕННЯ ТА
БІОЛОГІЧНА АКТИВНІСТЬ В РЯДУ 1,2,4-ТРІАЗОЛІВ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Фармацевтична галузь за останні роки оновлена багатьма препаратами, що містять ядро 1,2,4-тріазолу [1-5]. Проявивши велику зацікавленість до цього гетероциклу, раніше було узагальнено літературні джерела щодо методів синтезу [6-13] та біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу, як потенційних та вже зареєстрованих лікарських засобів [14-29]. Тому метою даної роботи стало узагальнити та проаналізувати синтетичні, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолів.

1.1 Особливості синтезу тіопохідних 1,2,4-тріазолу

Синтез тіопохідних 1,2,4-тріазолу є досить актуальним на сьогодні серед вітчизняних [30-38] і закордонних синтетиків [39-52]. Школою Запорізького державного медичного університету досить детально опрацьовано методики синтезу 3-тіопохідних 1,2,4-тріазолу. Вивчення біологічної активності обговорюваного ряду призвело до впровадження в медичну та ветеринарну практику низки оригінальних лікарських засобів. Методи отримання 1,2,4-тріазол-3-тіонів проходять в декілька стадій, а саме етерифікація карбонових кислот, подальші: гідразиноліз, утворення карбтіоамідів та тіонів завдяки лужній циклізації передостанніх [53]. В подальшому проводять реакції за участю S-функції, що супроводжуються утворенням різних класів сполук, похідних 1,2,4-тріазолу.

У роботі авторів [54] спроектовано та синтезовано імідазоліл-1,2,4-тріазоли з метою отримання нових більш безпечних знеболюючих та протизапальних засобів. Цільові структури синтезували шляхом одержання етилового ефіру 5-метил-1*H*-імідазол-4-карбонової кислоти. Реакція гідразин

гідрату з цим ефіром дала гідразид 5-метил-1*H*-імідазол-4-карбонової кислоти, який був перетворений в 4-*R*-5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони завдяки додаванню калій тіоціонату або ізотіоціонатів відповідно (рис. 1.1).

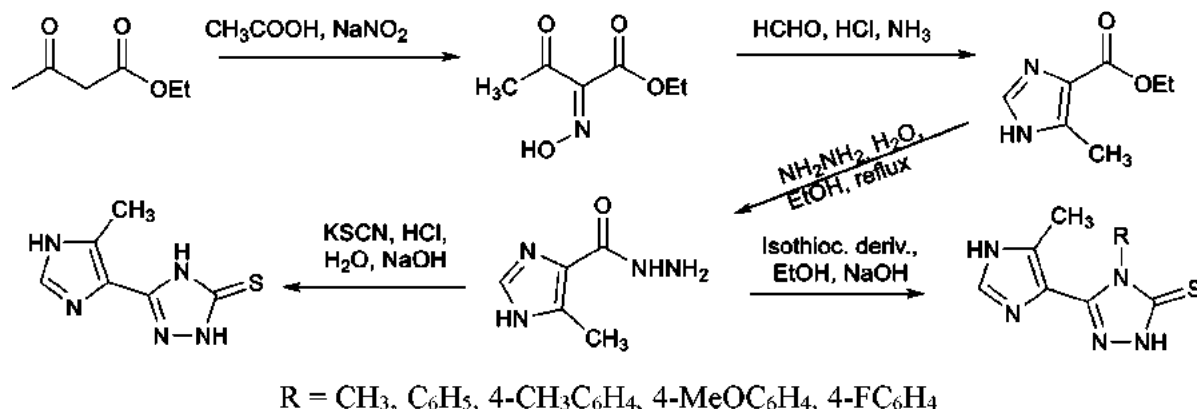


Рис. 1.1. Схема синтезу 4-*R*-5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Авторами [54] проведено дослідження анальгетичної та протизапальної активностей синтезованих структур як потенційних лікарських засобів. В ході проведеного аналізу сполуки 4-метил-5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон, 4-феніл-5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон, 5-(5-метил-1*H*-імідазол-4-іл)-4-(4-метилфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон проявили себе як активні анальгетичні агенти та показали високі показники протизапальної дії у порівнянні з контролем – індометацином.

Вченими з Індії [55] запропоновано синтез нових похідних 3-[2-(5-тіо-4-арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)етил]хіноксалін-2(1*H*)-ону. В якості вихідних речовин використано 4-*R*-бензен-1,2-діамін та 4-хлорбензол-1,2-діамін з α -кетоглутаровою кислотою. В ході послідовних стадій синтезу, які представлені на рис. 1.2, одержали 3-[2-(5-тіо-4-арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)етил]хіноксалін-2(1*H*)-он та 7-хлорзаміщені хіноксалінпохідні.

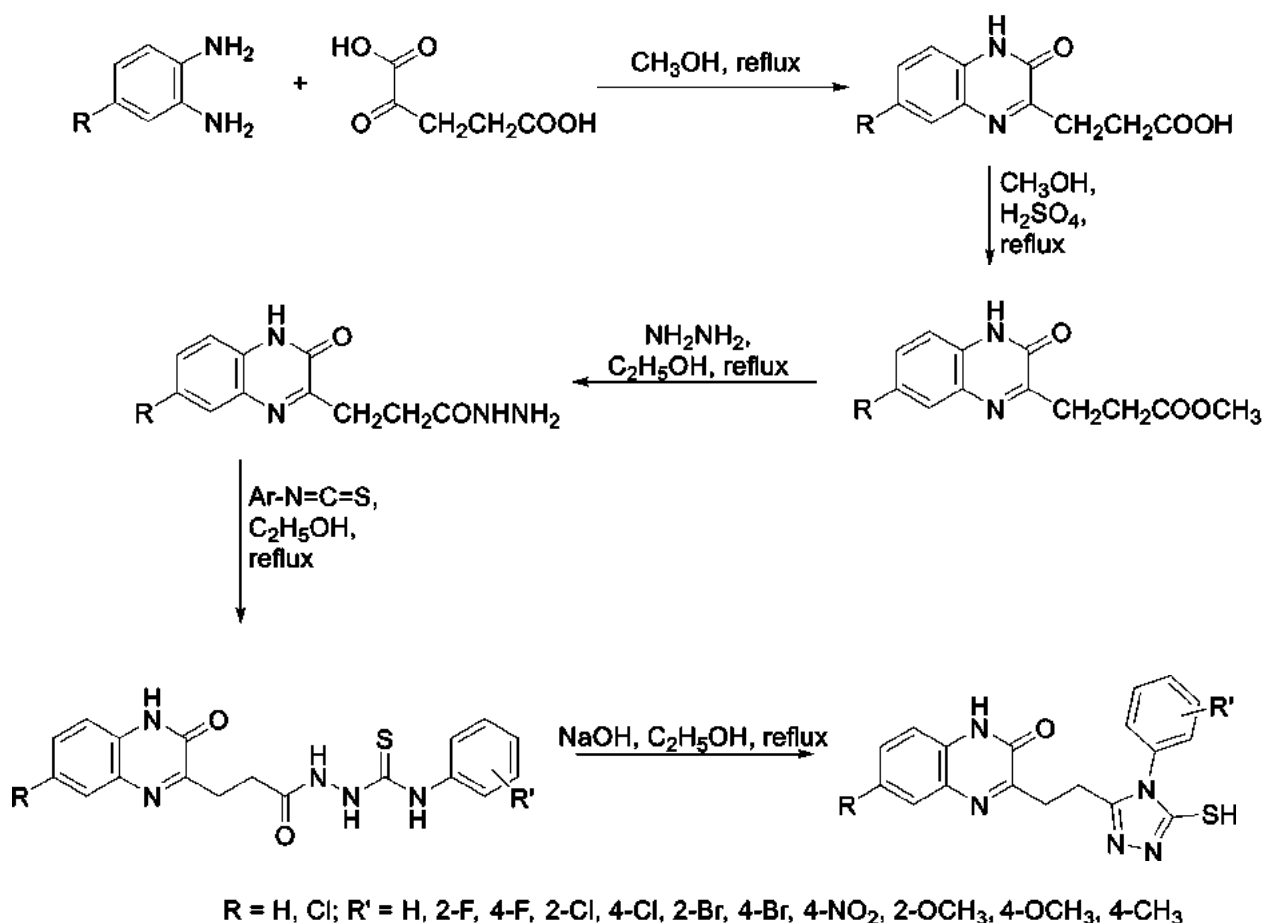


Рис. 1.2. Етапи синтезу похідних 3-[2-(5-тіо-4-арил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)етил]хіноксалін-2(1*H*)-ону

Останнім часом набув широкого застосування синтез молекул, що містять два кільця 1,2,4-тріазолу [56]. Досить оригінальним на нашу думку є методика синтезу 4- R_1 -2-[(4- R_2 -піперазин-1-іл)метил]-5-{[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]метил}-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, що містять в своєму складі два гетероцикли 1,2,4-тріазолу [57]. Послідовність реакцій для синтезу цільових сполук представлена на рис. 1.3. Реакція 2-[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]ацетогідрозиду з різними ізотіоціанатами призвела до утворення 2-{[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]ацетил}-4-алкіл/арил-тіосемікарбазидів. Лужна циклізація сполук з використанням NaOH дала відповідні 5-{[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]метил}-4-алкіл/арил-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіони.

Внутрішньомолекулярною циклізацією 2-[3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл]ацетогідрзиду з карбон дисульфідом в присутності калій гідрзиду в спиртовому середовищі отримано 5-{{3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл}метил}-1,3,4-оксидіазол-2(3*H*)-тіон.

Основи Манніха були синтезовані з відповідних тіонів шляхом реакції з *N*-метилпіперазином або *N*-фенілпіперазином у диметилформаміді в присутності формальдегиду (рис. 1.3).

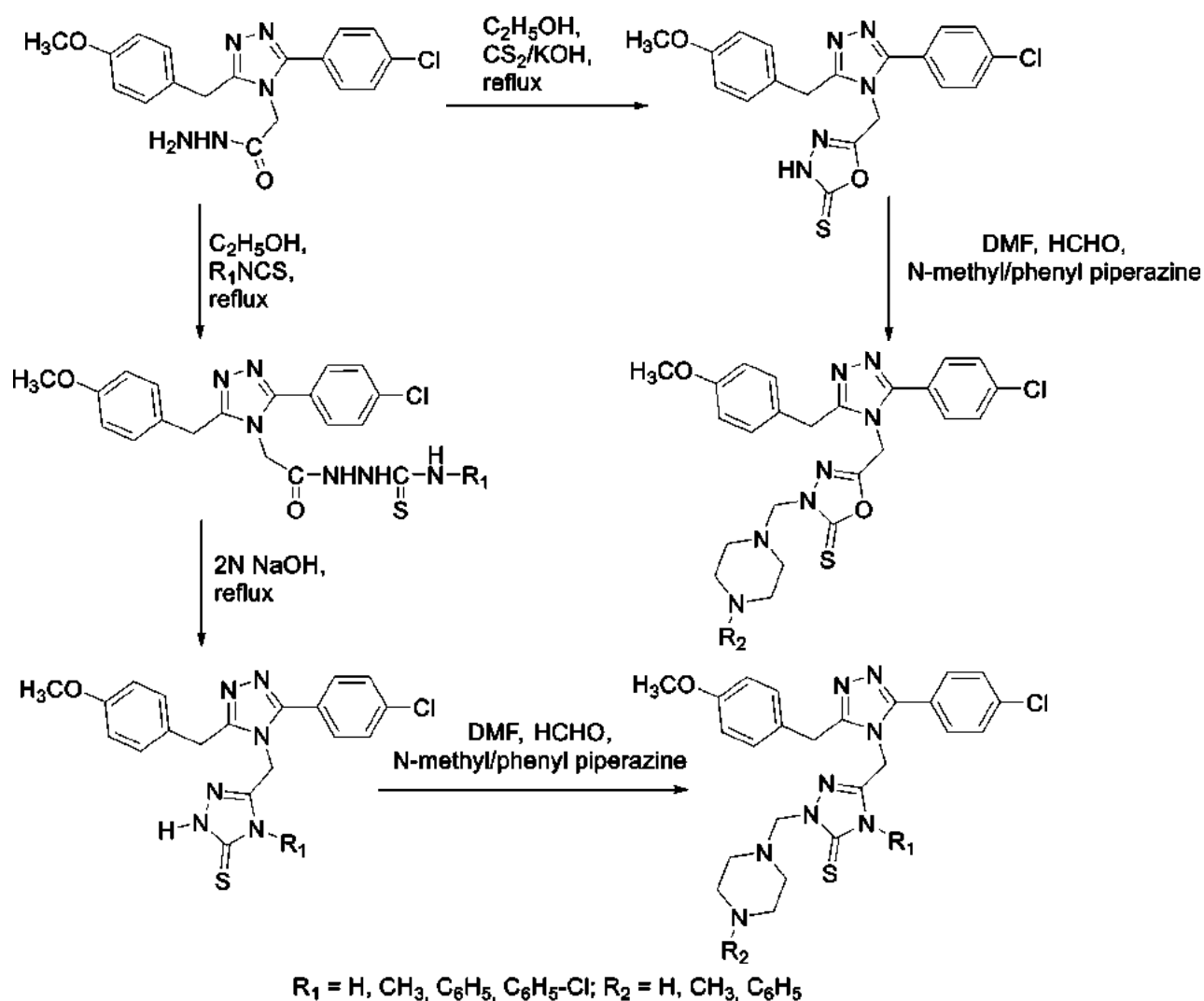


Рис. 1.3. Схема отримання 4- R_1 -2-[(4- R_2 -піперазин-1-іл)метил]-5-{{3-(4-хлорфеніл)-5-(4-метоксибензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл}метил}-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Продовжуючи аналіз речовин, що містять ядро 1,2,4-тріазолу та проявляють фармакологічну активність, було б доречним виділити синтез 2-((5-(4-(1*H*-бензімідазол-2-іл)феніл)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-*R*-1-онів, що проявляють протигрибкову дію [58]. Синтез цільових сполук виконували, як показано на рис. 1.4. На першому етапі отримано метил-4-(5(6)-*R*-1*H*-бензімідазол-2-іл)бензоати, похідні синтезували за допомогою реакції метил 4-формілбензоату та відповідного о-фенілендіаміну в присутності $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$. На наступному етапі отримані сполуки обробляли надлишком гідразин гідрату з одержанням гідразидів 4-(5(6)-*R*-1*H*-бензімідазол-2-іл)бензойної кислоти. На третьому етапі гідразиди бензойної кислоти обробляли алкілізотіоціанатами. В подальшому циклізацією в лужному середовищі отримали відповідні 1,2,4-тріазол-3-тіони. На останньому етапі відбувається реакція заміщення між 2-бромацетофенонами та синтезованими тіонами, що супроводжується отриманням цільових сполук (рис. 1.4) [58].

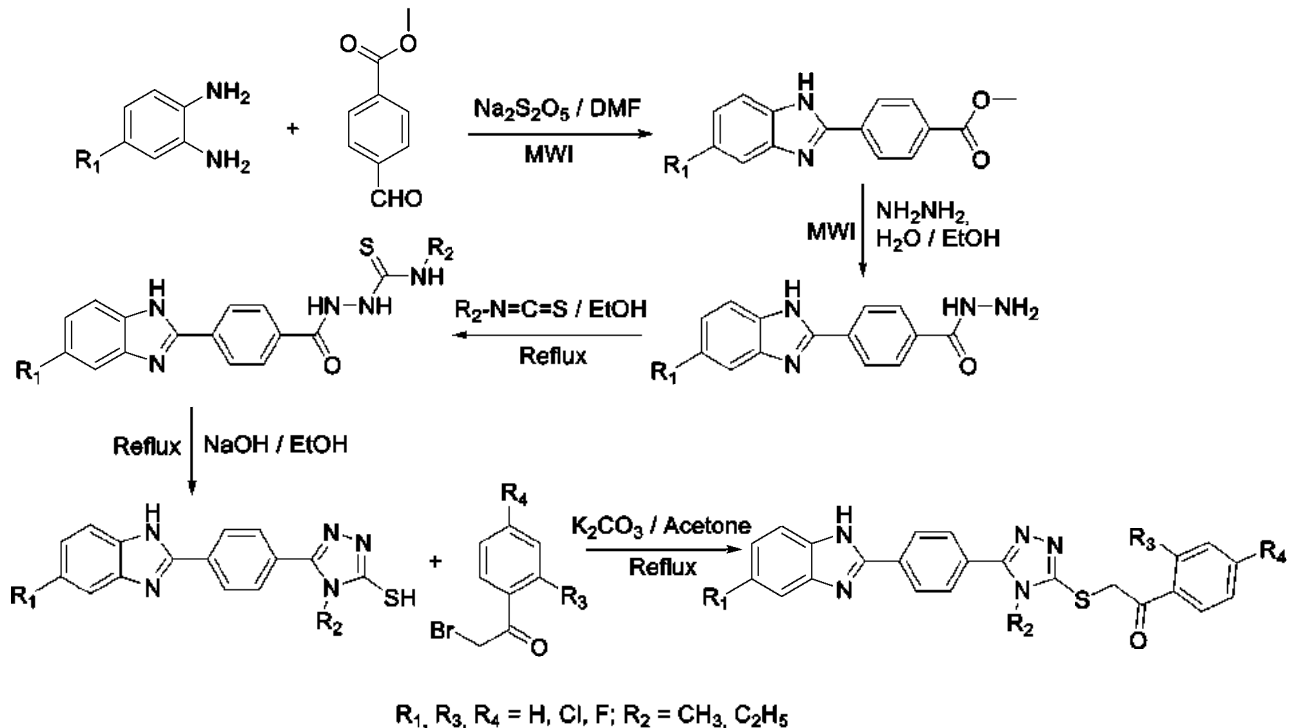


Рис. 1.4. Синтез цільових сполук 2-((5-(4-(1*H*-бензімідазол-2-іл)феніл)-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-1-*R*-1-онів

Учені зі Швейцарії [59] запропонували синтез 4-(1*H*-1,2,4-тріазол-5-ілтію)-1,2-дигідропіразол-3-ону, що був синтезований за допомогою гідразінолізу 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону в середовищі етанолу. 1*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон модифікували за допомогою двоступеневої реакції: S-алкілювання кислотою хлоретановою за умов реакції Вільямсона і в подальшому циклізації в одну стадію конденсацією з триетилортоформіатом у середовищі ангідриду кислоти етанової (рис. 1.5). Структури сполук підтверджено за допомогою LC-MS, ЯМР-спектрів і окремо рентгеноструктурним аналізом.

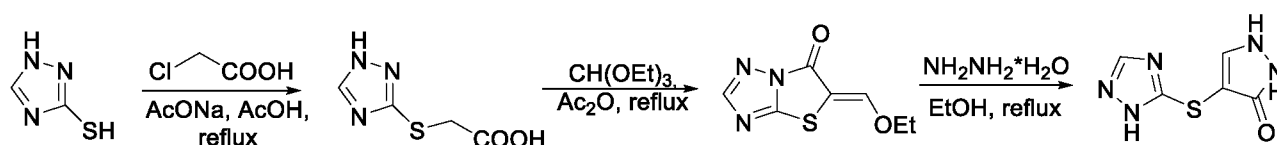


Рис. 1.5. Схема синтезу 5-етоксиметилентіазоло[3,2-*b*][1,2,4]тріазол-6-ону і 4-(1*H*-[1,2,4]-тріазол-5-ілтію)-1,2-дигідропіразол-3-ону

Нашу увагу привернув синтез 6-*R*-3-(1,4-бензодіоксан-2-іл)тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]тріазол-5(6*H*)-онів [60], що проявляють протимікробну дію. На першому етапі реакцією 5-(1,4-бензодіоксан-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону з кислотою хлоретановою отримано 2-[5-(1,4-бензодіоксан-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію]етанову кислоту (рис. 1.6). В подальшому проведено циклізацію останньої під дією фосфор оксихлориду та синтезовано 3-(1,4-бензодіоксан-2-іл)тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]тріазол-5(6*H*)-он. Завдяки наявності активного метиленового фрагменту, 3-(1,4-бензодіоксан-2-іл)тіазоло[2,3-*c*][1,2,4]тріазол-5(6*H*)-он піддавали реакції з ароматичними альдегідами, при цьому утворюючи нові тіазолотріазолони. Синтетичні можливості 5-(1,4-бензодіоксан-2-іл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону можна розширити реакцією з амідами хлоретанової кислоти, що за даними авторів [60] проходять електрофільне заміщення по атому Сульфуру.

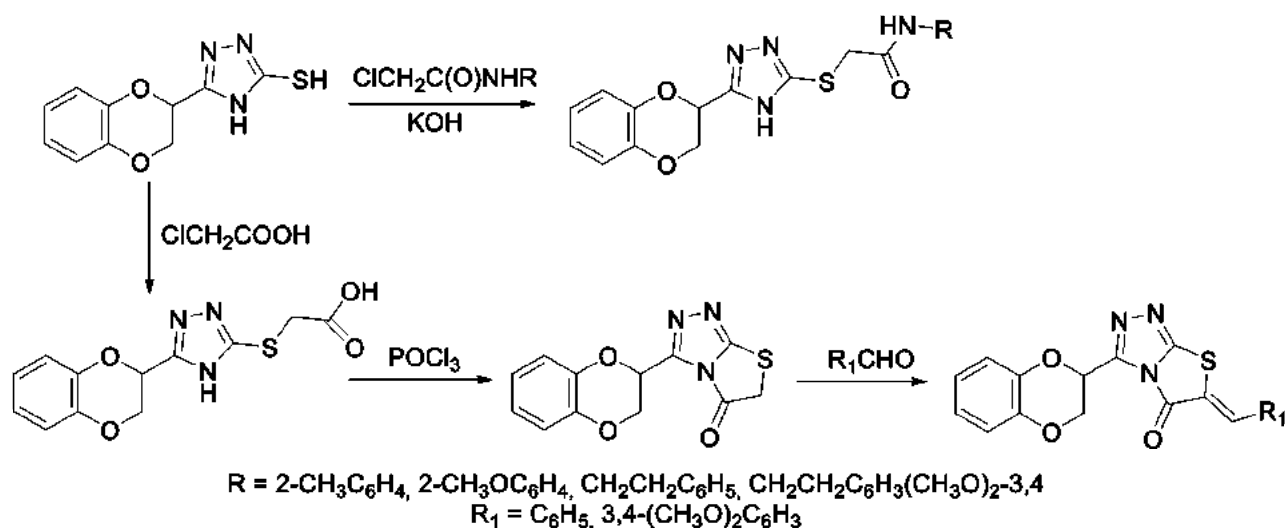


Рис. 1.6. Синтез 6-R-3-(1,4-бензодіоксан-2-іл)тіазоло[2,3-с][1,2,4]тріазол-5(6H)-онів

Провівши аналіз фармацевтичного ринку, можна зробити висновок, що приблизно 50 % всіх молекул, що є основою фармацевтичних препаратів, які використовуються в лікарській терапії, вводять у вигляді солей. Цей факт вказує на те, що створення нових солей, на основі 1,2,4-тріазолу, є важливою частиною фармацевтичної галузі. Тому актуальним є синтез органічних та неорганічних солей похідних вищезначеного гетероциклу [61-69].

Однією з таких робіт є синтез та дослідження фізико-хімічних та біологічно активних солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)етанової кислоти [69]. Для отримання солей з органічними та неорганічними основами в якості вихідної речовини обрали 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-тіо)етанову кислоту (рис. 1.7).

Будова речовин підтверджена за допомогою елементного аналізу, ^1H ЯМР спектроскопії, а індивідуальність встановлено завдяки хромато-мас-спектральним дослідженням. Цікаве те, що найбільші виходи солей як продуктів реакції спостерігали при використанні як розчинника води.

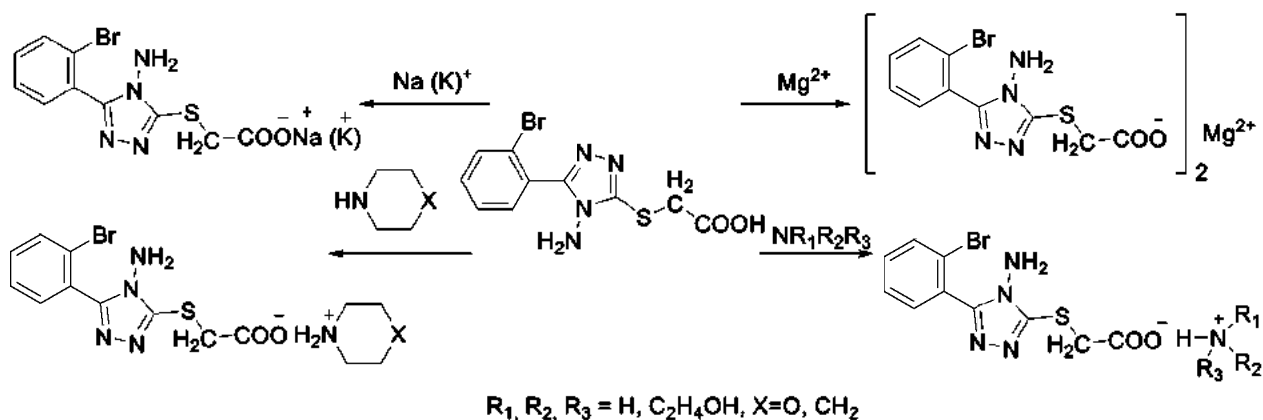


Рис. 1.7. Схема синтезу солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти

До органічних сполук, що містять гетероциклічні системи, продовжують проявляти значний інтерес через їх широкий спектр біологічних активностей. Тому дослідження вчених з Китаю [70] є актуальним і описує синтез 3-R-4-феніл-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4H-1,2,4-тріазолів. Вихідними речовинами для синтезу вищезазначених сполук використано 4-феніл-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-тіон. В подальшому цей тріазольний аналог перетворили на похідні тіоефіру завдяки реакції тіоетерифікації з галогенідинами (RX). На останній стадії до 3-(R-метилтіо)-4-феніл-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4H-1,2,4-тріазолів додано етанову кислоту та 30%-вий розчин H_2O_2 , в результаті чого отримано 3-(арилсульфоніл)-4-феніл-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4H-1,2,4-тріазоли (рис. 1.8). Структури всіх сполук були підтвержені ІЧ-спектрометрією, ^1H ЯМР-спектроскопією та елементним аналізом. Крім того, 3-(3-метоксибензилсульфоніл)-4-феніл-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4H-1,2,4-тріазол піддавали детальному дослідженню завдяки рентгенівській кристалографії [70].

Аналогічний синтез (3-(алкілсульфоніл)-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів проведено науковцями Запорізького державного медичного університету [71].

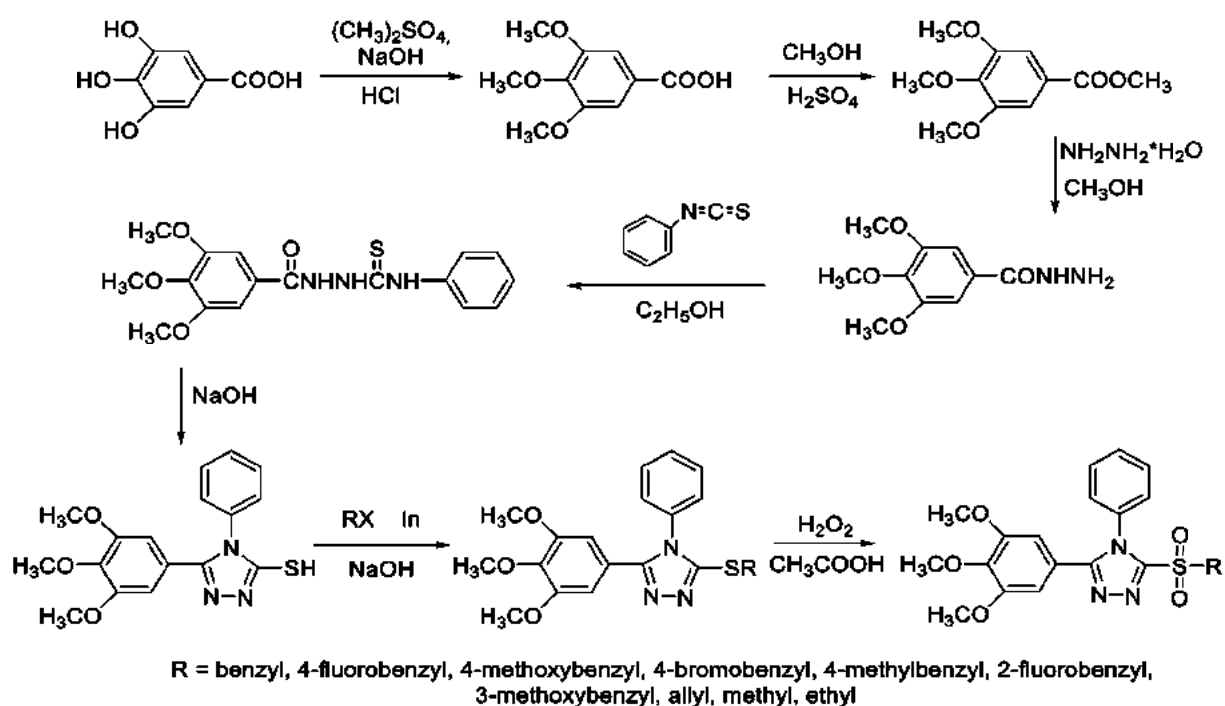


Рис. 1.8. Схема синтезу 3-(арилсульфоніл)-4-феніл-5-(3,4,5-триметоксифеніл)-4H-1,2,4-тріазолів

З метою розширення спектра пошуку фармакологічно активних речовин, індійськими вченими [73] отримано N-(3-тіо-5-арил-[1,2,4]тріазол-4-іл)ациламіди. За даними авторів реакцію проводили у сухому 1,4-діоксані, при додаванні по краплях хлорангідрид карбонової кислоти до 4-аміно-5-арил-4H-[1,2,4]тріазол-3-тіону при перемішуванні з подальшим нагріванням реакційної суміші протягом 10 годин. Авторами зазначено, що проходження реакції контролювали тонкослойною хроматографією (ТСХ), використовуючи суміш хлороформ : метанол (9 : 1) як рухливу фазу. Розчинник видаляли при зниженому тиску, а продукт очищали колонковою хроматографією, завдяки рухливій фазі хлороформ : метанол (9 : 1) (Рис. 1.9).

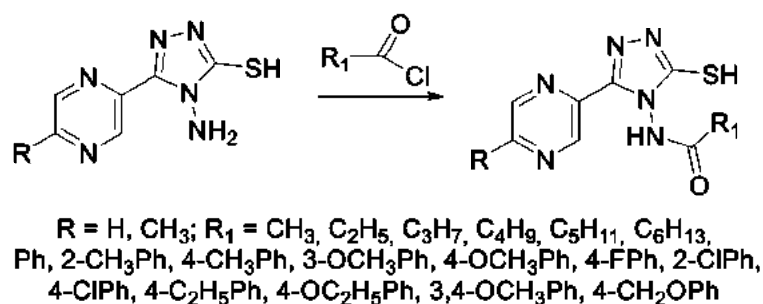


Рис. 1.9. Схема синтезу N-(3-тіо-5-арил-[1,2,4]тріазол-4-іл)амідів

Щодо дослідження реакції Манніха, то автором Муханнад Муса Карімом було опубліковано статтю [72], у якій показано синтез нових похідних 1,2,4-тріазолів. Взаємодією 1-((4-(5-(проп-2-ін-1-ілтію)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)феніл)діазеніл)нафталін-2-олу з параформальдегідом та вторинними амінами ципрофлоксацину, парацетемолу, псевфедрину, теофіліну, хлородизепоксиду і сульфадіазину отримано основи Манніха (рис. 1.10).

Синтезовані речовини були охарактеризовані завдяки УФ- та ІЧ-спектроскопії, ^1H ЯМР та ^{13}C ЯМР-спектроскопії для їх структурного підтвердження.

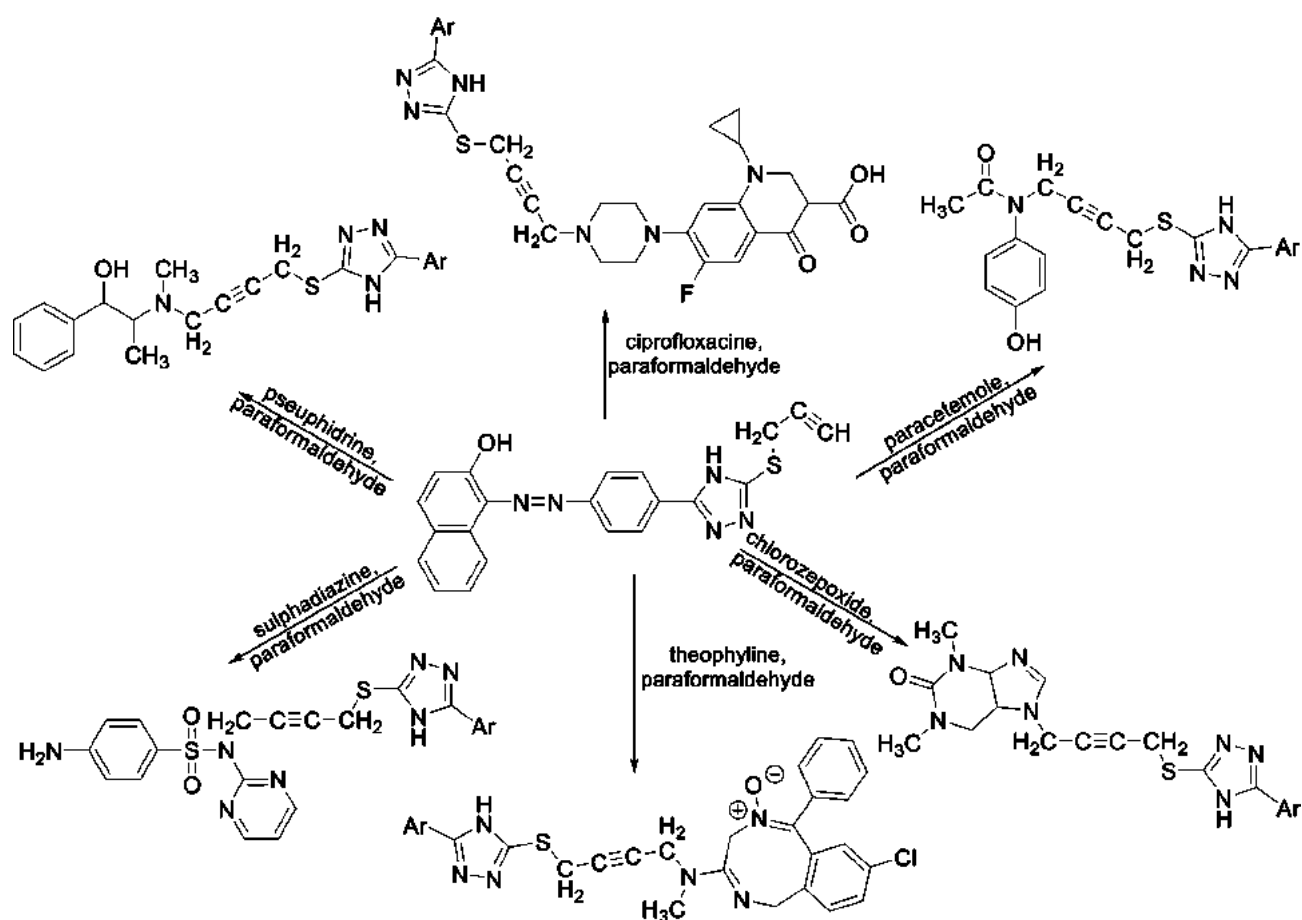


Рис. 1.10. Схема синтезу похідних 1-((4-(5-(проп-2-ін-1-ілтію)-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)феніл)діазеніл)нафталін-2-олу

Цікавим є те, що тріазольні основи Шиффа, використовують у комплексних сполуках з металами у якості лігандів та проявляють різні види біологічної активності [74].

Досить цікавою є стаття авторів з Китаю [75], що синтезували потенційні молекули, які є інгібіторами ВІЛ. 4-Аміно-3-(2-фурил)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазол отримали реакцією гідразиду 2-фуранової кислоти з сульфідом карбону (IV), натрій хлорацетатом у середовищі аміаку. На наступному етапі до суспензії 5-тіо-1,2,4-тріазолу в середовищі етанолу додають по краплях водний розчин гідроксиду калію та відповідний алкіл галогенід при інтенсивному перемішуванні, при цьому отримано 4-аміно-3-(2-фурил)-5-арилтіо-4*H*-1,2,4-тріазоли (рис. 1.11).

Взаємодією 4-аміно-3-(2-фурил)-5-тіо-4*H*-1,2,4-тріазолу з відповідним ароматичним альдегідом у середовищі етанол:вода (2:1) отримано 4-(ариліден)аміно-3-(2-фурил)-5-сульфаніл-4*H*-1,2,4-тріазоли (рис. 1.11).

До суспензії 4-(ариліден)аміно-3-(2-фурил)-5-сульфаніл-4*H*-1,2,4-тріазолів у середовищі етанолу по краплях додають розчин калій гідроксиду, після того, як тверда речовина розчиняється, додають по краплях алкілгалогенід з отриманням 4-(ариліден)аміно-3-(2-фурил)-5-арилтіо-4*H*-1,2,4-тріазолів (рис. 1.11).

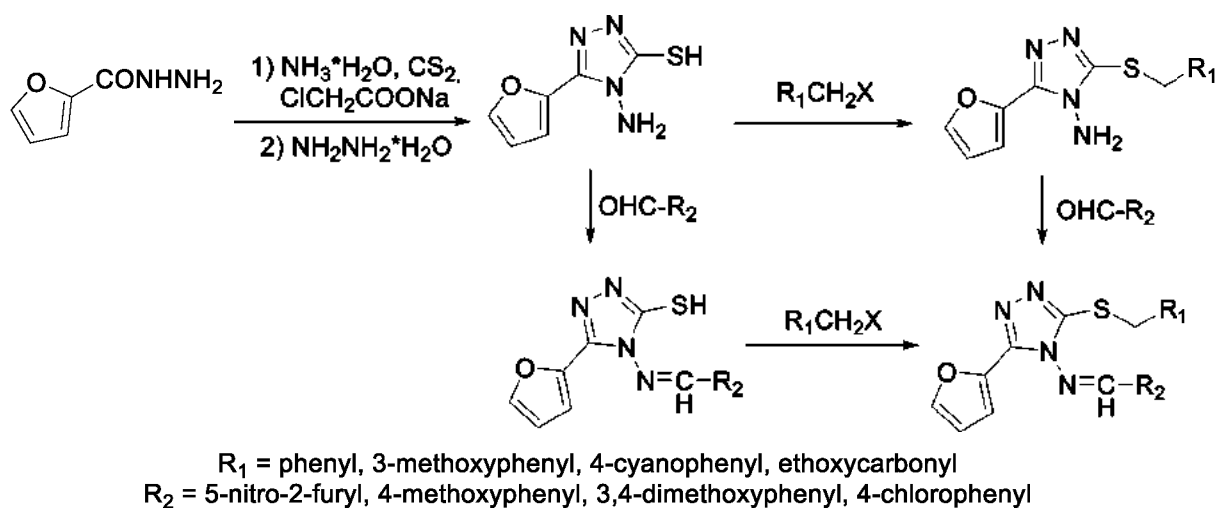


Рис. 1.11. Схема отримання 4-(ариліден)аміно-3-(2-фурил)-5-арилтіо-4*H*-1,2,4-тріазолів

Китайські вчені [76] синтезували молекули 5-алкілтіо-4-аміно-3-(5,7-диметил-1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідин-2-тіометил)-1,2,4-тріазолів та 3-(5,7-диметил-1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідин-2-тіометил)-6-арил-5,6-дигідроген-

1,2,4-тріазоло-[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазолів, що представлені на рис. 1.12. На першій стадії отримано 4-аміно-3-(5,7-диметил-1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідин-2-тіометил)-1,2,4-тріазол-5-тіол, завдяки взаємодії калій гідроксиду та 2-тіоацетогідразид-5,7-диметил-1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідину в етанолі. Далі до отриманої суміші додавали по краплях протягом півгодини при кімнатній температурі Карбон дисульфід, в результаті отримали цільову сполуку, а саме 4-аміно-3-(5,7-диметил-1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідин-2-тіометил)-1,2,4-тріазол-5-тіол.

5-Алкілтіо-4-аміно-3-(5,7-диметил-1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідин-2-тіометил)-1,2,4-тріазол отримано взаємодією 4-аміно-3-(5,7-диметил-1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідин-2-тіометил)-1,2,4-тріазол-5-тіолу з бензилгалогеними похідними у розчині метанолу та гідроксиду натрію у воді. 3-(5,7-Диметил-1,2,4-тріазоло[1,5-*a*]піримідин-2-тіометил)-6-арил-5,6-дигідроген-1,2,4-тріазоло-[3,4-*b*]-1,3,4-тіадіазол отримали взаємодією відповідного ароматичного альдегіду та етанолу (рис. 1.12). Цільові продукти отримані з високими виходами.

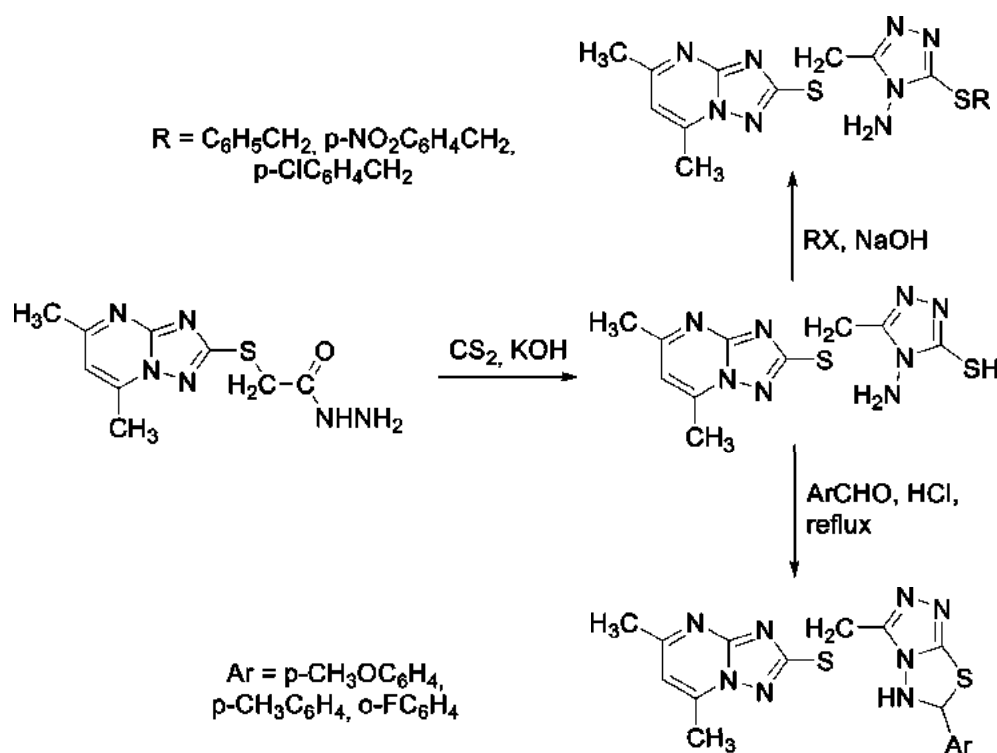


Рис. 1.12. Схема синтезу дигетероциклічних похідних 1,2,4-тріазолу

Продовжуючи обговорення методів синтезу похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолів, вирішили зробити акцент на синтезі 5,5'-(алкілділбіс(сульфандиіл))біс(N-(ариліден)-3-тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів). Як вихідну речовину для синтезу використовували 5,5'-(алкілділбіс(сульфандиіл))біс-3-(тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-амін. Далі авторами проведено нагрівання суміші в кислоті етановій із додаванням ароматичного альдегіду (2-гідроксибензальдегіду, 4-гідроксибензальдегіду, 2,3-диметоксибензальдегіду, 3,4-диметоксибензальдегіду, 3,5-диметоксибензальдегіду) з отриманням 5,5'-(алкілділбіс(сульфандиіл))біс(N-(ариліден)-3-тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів (рис. 1.13) [77]

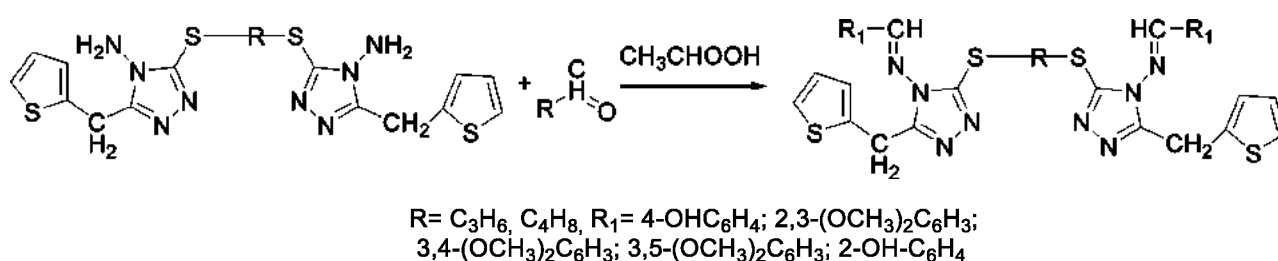


Рис. 1.13. Схема синтезу 5,5'-(алкілділбіс(сульфандиіл))біс(N-(ариліден)-3-тіофен-2-ілметил)-4H-1,2,4-тріазол-4-амінів

1.2 Синтез амінопохідних 1,2,4-тріазолу

Останнім часом синтезовано багато сполук, що містять в третьому або п'ятому положенні ядра 1,2,4-тріазолу аміногрупу. Основними причинами такої зацікавленості є їх висока фармакологічна активність завдяки структурним властивостям тріазолів, таким як полярний характер, здатність до утворення водневих зв'язків та стабільності в умовах *in vivo*.

Слід відзначити, що досить актуальними в біологічному плані серед похідних 3-, або 4-аміно-1,2,4-тріазолу, є похідні, які містять карбоксильну [78, 79], арилсульфонільну [80] та інші функціональні групи.

Виходячи з вищезазначеного, авторами [81] було запропоновано провести фармакологічний скринінг сполук, що містять 1,2,4-тріазольне кільце та аміногрупу у п'ятому положенні ядра вищезазначеного гетероциклу. Це в свою чергу

збільшує біодоступність та хімічну стабільність сполук. Синтетиками з Єгипту [81] було запропоновано загальний спосіб синтезу (5-аміно-3-(гетерил)арил-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*R*-метанонів. Перемішуванням вихідних сполук при кімнатній температурі з похідними бензоїл хлориду у сухому піримідині отримані цільові продукти (рис. 1.14), що містять 4-метоксибензоїлхлорид або 3,4,5-триметоксибензоїлхлорид. Структура отриманих сполук була підтверджена різними методами спектроскопії, такими як ІЧ, ¹Н ЯМР, ¹³С ЯМР та елементним аналізом.

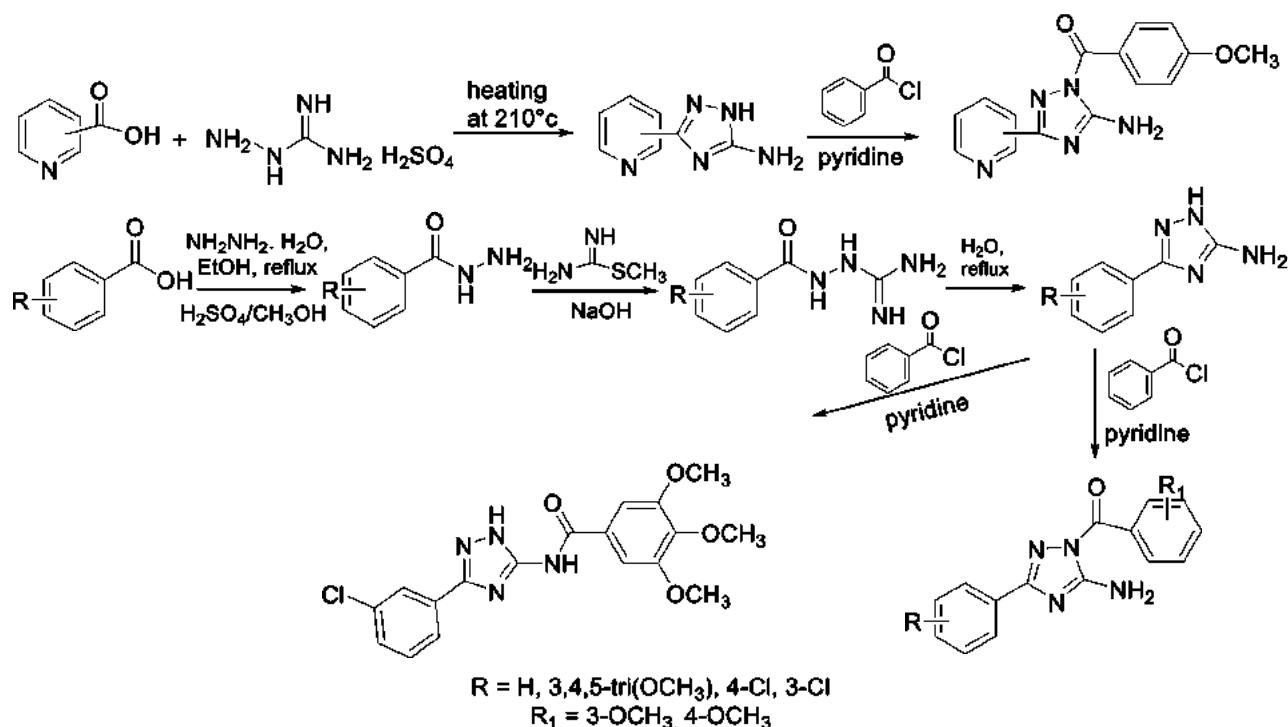


Рис. 1.14. Схема синтезу цільових (5-аміно-3-(гетерил)арил-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*R*-метанонів

Російськими синтетиками [82] досліджено реакцію отримання 3,5-динітріміно-1,2,4-тріазолу. В реакції 2-метил-1-нітроізотіосечовини з гідразином в присутності гідрокарбонатів (карбонатів) лужних металів утворюються солі 3,5-динітріміно-1,2,4-тріазолу. Ці ж солі також утворюються при реакції 2-метил-1-нітроізотіосечовини з лужними солями 4-нітросемикарбазиду. Вперше синтезовано та охарактеризовано

високоенергоємний 3,5-динітріміно-1,2,4-тріазол, який може бути легко отриманий з його динатрієвої солі дією HCl (рис. 1.15).

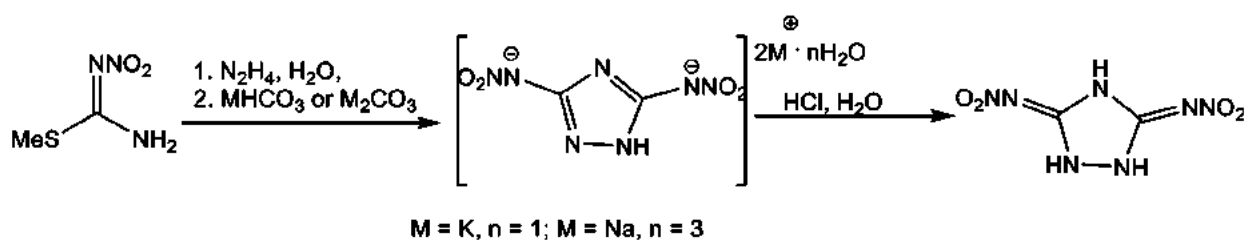


Рис. 1.15. Схема отримання 3,5-динітріміно-1,2,4-тріазолу

Серія нових сполук, що містить 1,2,4-тріазольні ефіри була синтезована єгипетськими вченими [83] та перевірена на їх протипухлинну активність проти ракових клітинних ліній. 3-(5)-Аміно-5-(3)-арил(гетерил)-1,2,4-тріазоли використано в якості вихідних речовин. Перемішуванням при кімнатній температурі вихідних сполук з різними хлорангідрідами кислот або ізотіоціанатами отримали цільові продукти (5-аміно-3-арил(гетерил)-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)- R_1 -метанони та 5-аміно-3-арил(гетерил)-*N*-етил(феніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-1-карботіаміди (рис. 1.16). Структура синтезованих сполук підтверджена на основі спектроскопічних даних ІЧ-спектрометрії, 1H ЯМР- та ^{13}C ЯМР-спектроскопії.

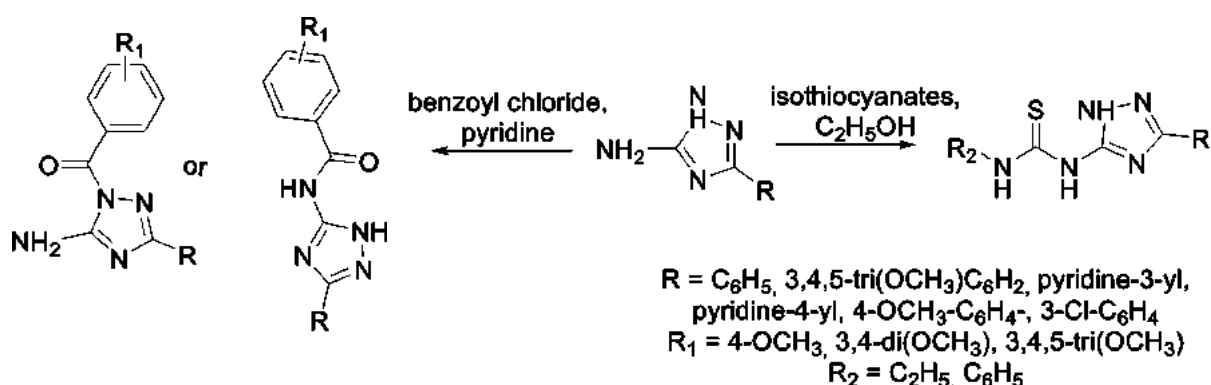


Рис. 1.16. Схема синтезу цільових продуктів (5-аміно-3-арил(гетерил)-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)- R_1 -метанонів та 5-аміно-3-арил(гетерил)-*N*-етил(феніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-1-карботіамідів

У роботі авторів [84] наведено нову високоефективну методологію синтезу основ Шиффа похідних 4-аміно-1,2,4-тріазолу шляхом конденсації

4-аміно-5-метил-3-оксо-2-тозил-1,2,4-тріазол-3-ону з різними ароматичними альдегідами при ультразвуковому опроміненні (рис. 1.17). Основними перевагами описаного способу є його простота, надзвичайно м'які умови реакції, короткий час реакції і відмінні виходи. Структури синтезованих сполук з'ясовували за допомогою ІЧ-, ^1H ЯМР, ^{13}C ЯМР спектрометрії, елементного аналізу і рентгенівської кристалографії.

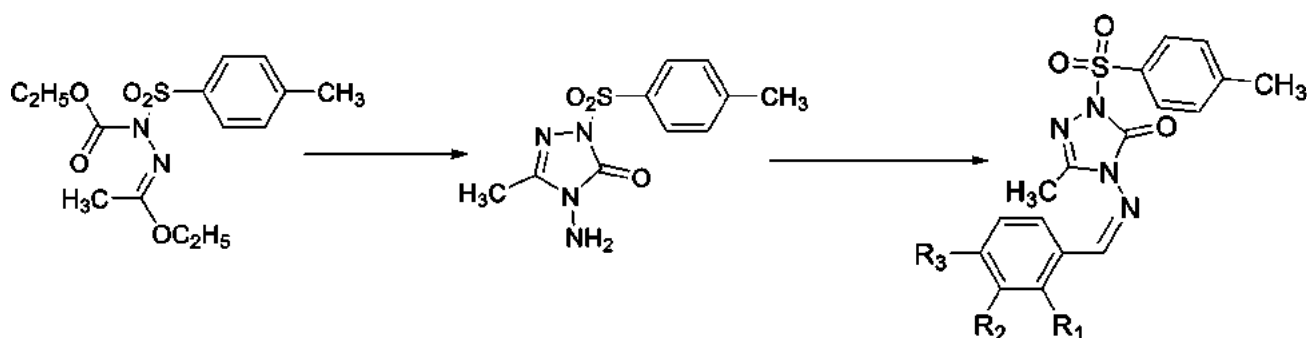


Рис. 1.17. Схема синтезу основ Шиффа похідних 4-аміно-1,2,4-тріазолу

Схема синтезу основ Шиффа наведено на рис. 1.18. В якості вихідних речовин використали 3-аміно-1,2,4-тріазол та альдегіди: 2-гідрокси-3,5-диметоксибензальдегід, 2-гідрокси-3,5-динітробензальдегід [85].

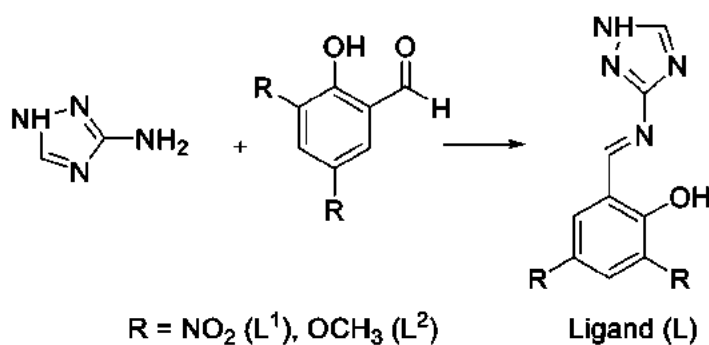


Рис. 1.18. Синтез лігандів - основ Шиффа

Високу зацікавленість представляють сильнодіючі солі, багаті на Нітроген, оскільки їх властивості можуть бути змінені шляхом ретельного вибору компонентних іонів. Вченими [86] синтезовано 4-аміно-3-гідразино-1,2,4-тріазолій дигідрохлориду як двовалентний катіон. Вихідною сполукою виступив триаміногуанідин гідрохлорид. Білі кристали 4-аміно-3-гідразино-

1,2,4-триазолій дигідрохлориду отримали взаємодією 4-формаїдо-3-формілгідазино-1,2,4-тріазол гідрохлориду з розведеною хлоридною кислотою (рис. 1.19). В подальшому синтезовано 4-аміно-3-гідазино-1,2,4-тріазол. Для отримання солей, розчини аргентум перхлорату, аргентум динітраміду, аргентум 5-нітротетразолату та аргентум 5-нітротетразолат-2N-оксиду додавали по краплях до розчину 4-аміно-3-гідазино-1,2,4-тріазолію у дистильованій воді (рис. 1.19).

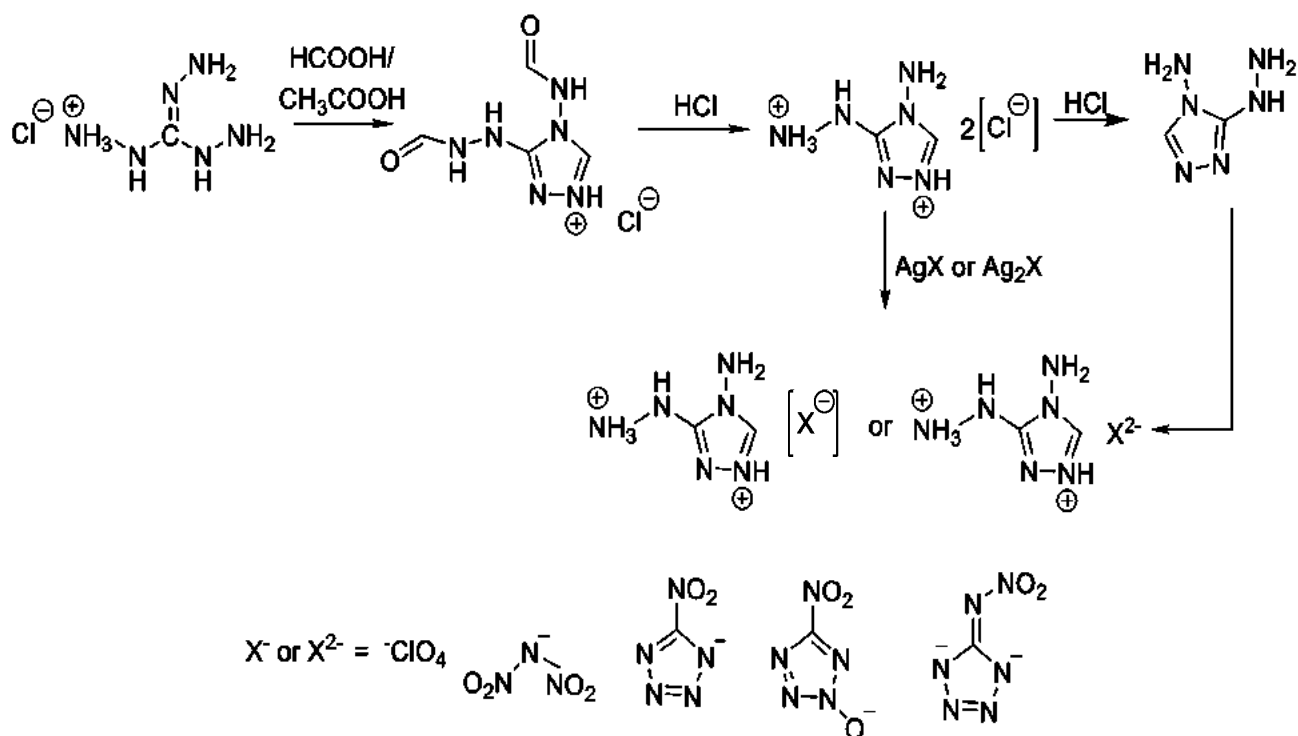


Рис. 1.19. Схема синтезу солей 4-аміно-3-гідазино-1,2,4-тріазоліуму

Структурні особливості солей далі визначалися методом рентгенівської дифракції монокристалів. Крім того, детонаційні властивості, розраховані для цих енергетичних солей, визначили їх як конкурентоспроможні енергетичні сполуки.

Відомими протигрибковими агентами є сполуки, що мають піридин-3-сульфонамід та молекулу 1,2,4-тріазолу з різними замісниками. Таким чином, нашу увагу привернула стаття авторів з Польщі [87], які синтезували 4-R-N-(5-аміно-1H-1,2,4-тріазол-3-іл)піридин-3-сульфонаміди шляхом

багатоступневих реакцій, починаючи з 4-R-піридин-3-сульфонаміду через *N'*-ціано-*N*-[(4-R-піридин-3-іл)сульфоніл]карбамідіоати, які потім були перетворені завдяки гідразину гідрату до відповідних 1,2,4-тріазольних похідних (рис. 1.20).

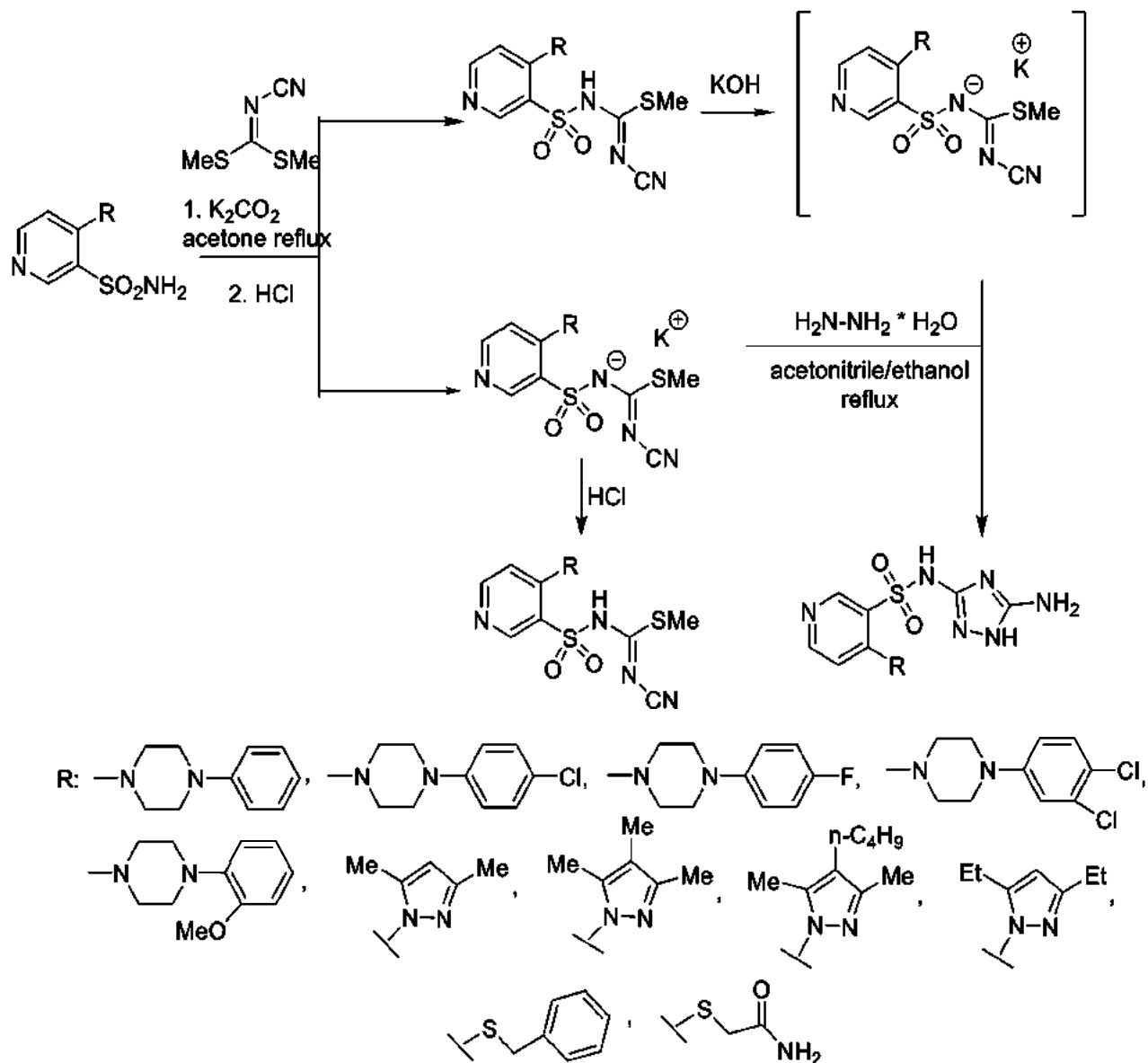


Рис. 1.20. Синтез 4-R-*N*-(5-аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-піридин-3-сульфонамідів

Досить оригінальним, на нашу думку, є синтез нових тріазоло[1,5-*a*]піримідинів, що містять ароільну та ацетильну або складноєфірну групи в піримідиновому циклі. Авторами [88] запропоновано отримання 1-[7-алкілбензоїл-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-

іл]етанонів та етил-7-алкілбензоїл-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилатів реакцією, подібною реакції Біджінеллі, з участю гідратів арилглюксалей, β-дикарбонільних сполук і 1*H*-1,2,4-тріазол-5-аміну як шляхом послідовного введення реагентів, так і в одnoreакторному режимі (рис. 1.21).

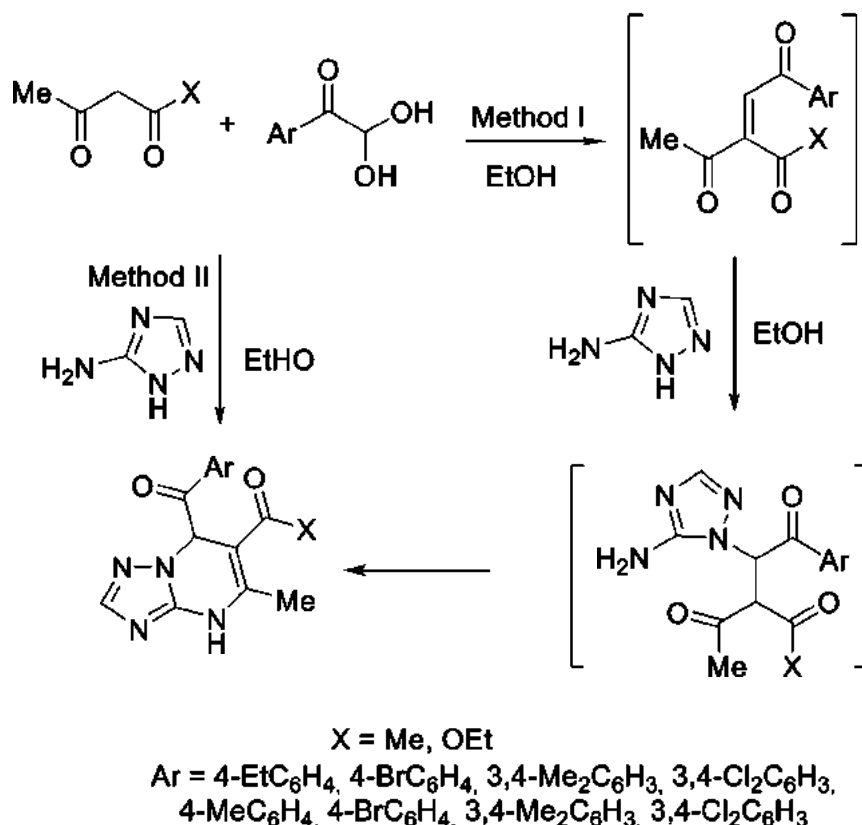


Рис. 1.21. Схема отримання 1-[7-алкілбензоїл-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-іл]етанонів та етил-7-алкілбензоїл-5-метил-4,7-дигідро[1,2,4]тріазоло[1,5-*a*]піримідин-6-карбоксилатів

Основу Манніха, а саме 4-[2-(5-нітро)фурилметиліден]аміно-3-(2-фурил)-5-тіопіперидилметил-4*H*-1,2,4-тріазол [75] отримано амінометилуванням відповідного тіолу формальдегідом та вторинним аміном в середовищі етанолу (рис. 1.22). При цьому автори зазначають, що обговорюваний тіол також вступає в реакцію амінометилування, що супроводжується отриманням 4-[2-(5-нітро)фурилметиліден]аміно-3-(2-фурил)-5-тіо-(біс-*n*-бутиламіно)-4*H*-1,2,4-тріазолу (рис. 1.22).

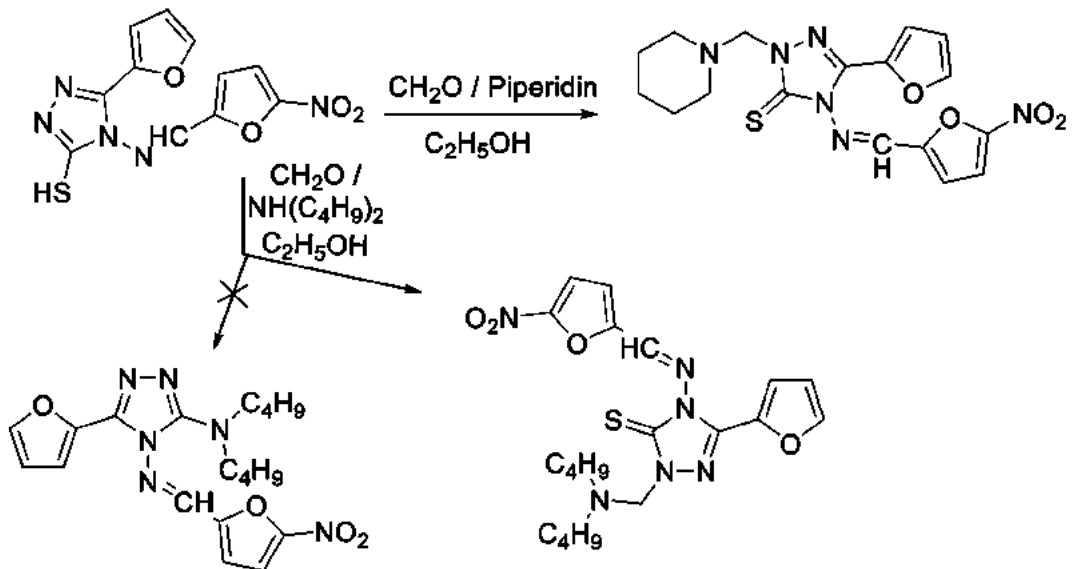


Рис. 1.22. Отримання 4-[2-(5-нітро)фурилметиліден]аміно-3-(2-фурил)-5-тіопіперидилметил-4*H*-1,2,4-тріазолу та 4-[2-(5-нітро)фурилметиліден]аміно-3-(2-фурил)-5-тіо-(біс-*n*-бутиламіно)-4*H*-1,2,4-тріазолу

Вченими з коледжу фармації з Хайдрабаду [89] було синтезовано серію нових похідних 1,2,4-тріазолу (рис. 1.23).

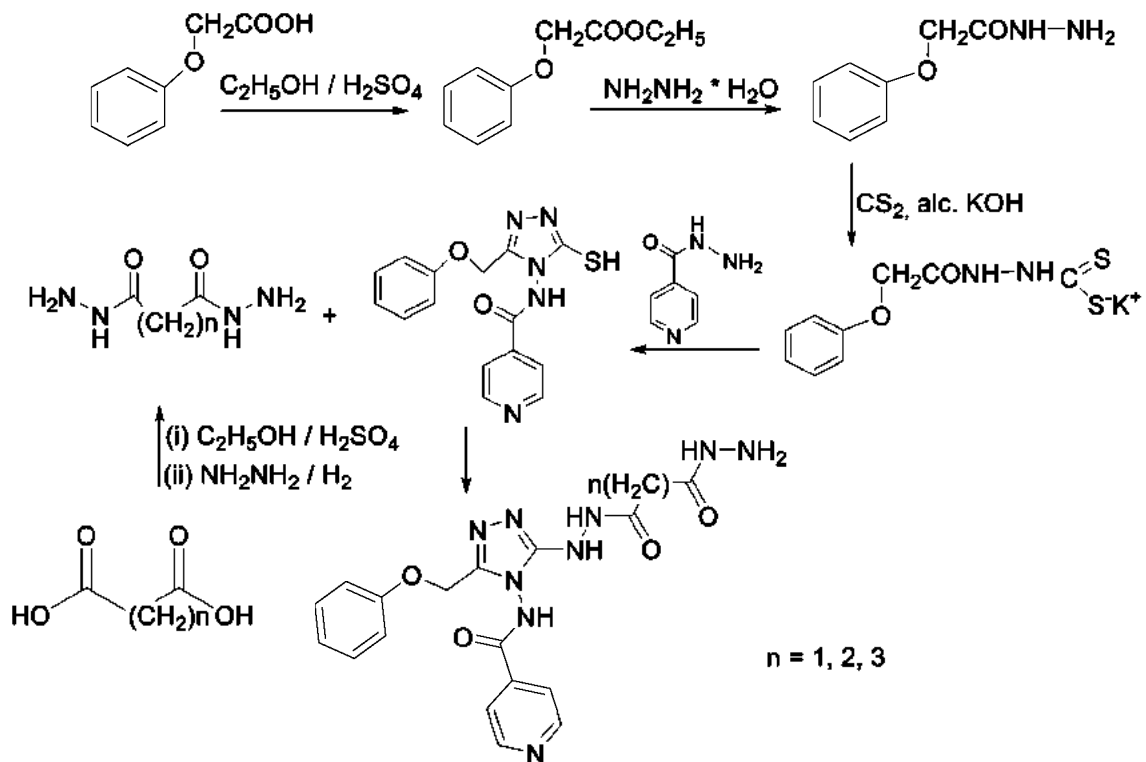


Рис. 1.23. Схема синтезу *N*-(3-(2-(3-гідразиніл-3-оксоалканойл)гідразиніл)-5-(феноксиметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)ізонікотінамідів

N-(3-(2-(3-гідразиніл-3-оксоалканойл)гідразиніл)-5-(феноксиметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)ізонікотинаміди (рис. 1.23) отримані шляхом реакції *N*-(5-тіо-3-(феноксиметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-4-іл)ізонікотинаміду з гідразидами аліфатичних дикарбонових кислот. Тіол отримано за стандартною методикою з 2-феноксиетанової кислоти (рис. 1.23).

В ході дослідження вченими було перевірено всі синтезовані сполуки на протигрибкову активність проти *Candida albicans* та *Aspergillus Niger*.

Синтетиками з Турції [90] запропоновано отримання сполук, представлених на рис. 1.24, що проявляють протимікробну дію.

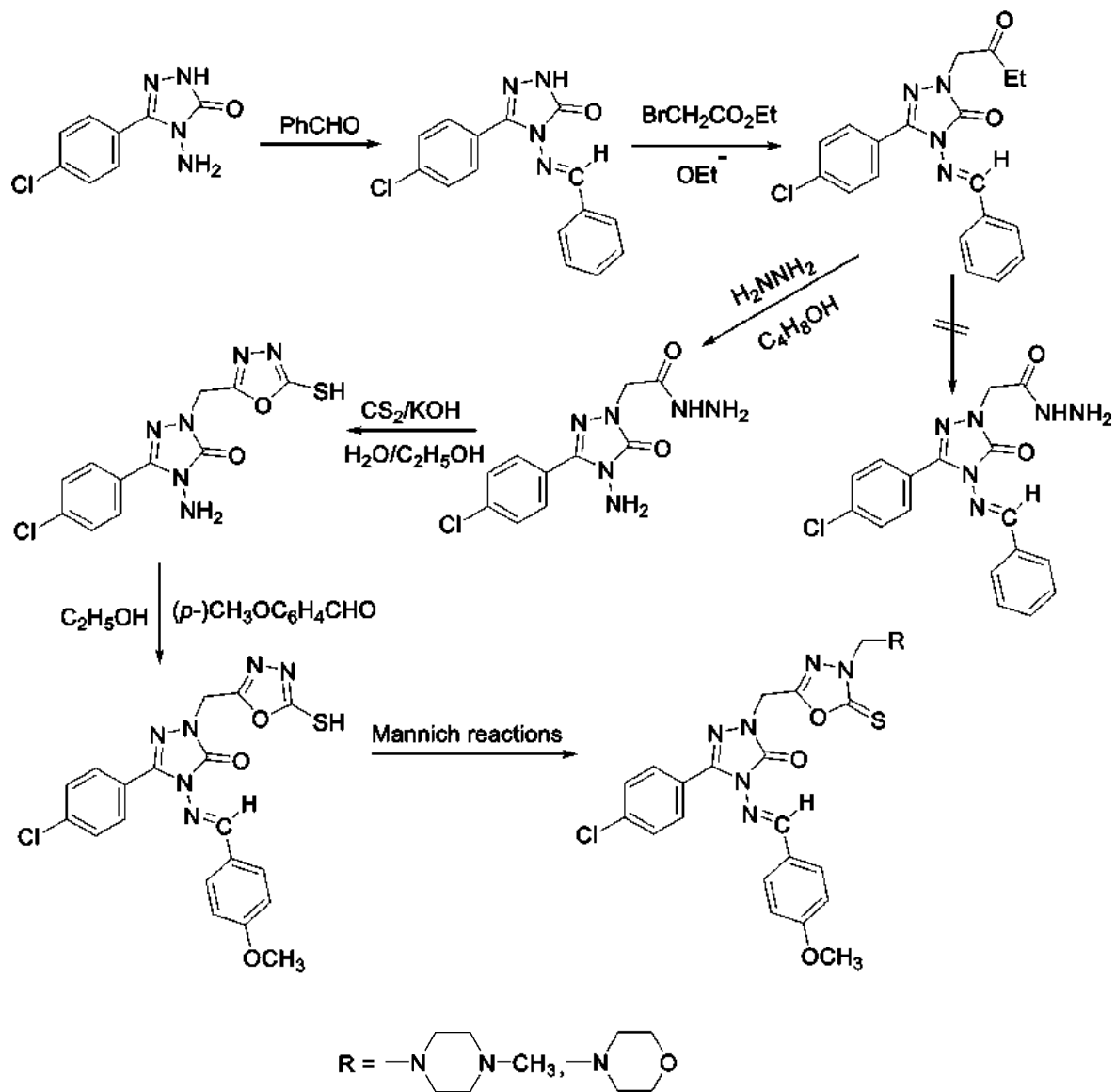


Рис. 1.24. Синтетичний шлях отримання 4-[(4-метоксибензиліден)аміно]-5-(4-хлорфеніл)-2-({4-[*R*-ілметил]-5-тіоксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл}метил)-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-онів

Для отримання 4-[(4-Метоксибензиліден)аміно]-5-(4-хлорфеніл)-2-{{4-(R-1-ілметил)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл}метил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-онів на першій стадії проведено синтез етил [3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4-{{фенілметилен}аміно}-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-1-іл]ацетату за реакцією відповідного 1,2,4-тріазол-5-ону з етил бромацетатом у присутності етоксиду натрію (рис. 1.24). Подальша взаємодія отриманого продукту з гідразин гідратом у воді дала 2-[4-аміно-3-(4-хлорфеніл)-5-оксо-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-1-іл]ацетогідрозид. Наступна реакція ацетогідрозиду з карбон дисульфідом в лужному середовищі викликала утворення 5-тіо-1,3,4-тіадіазолового фрагменту. Одержаний таким чином 4-аміно-5-(4-хлорфеніл)-2-[(5-тіо-1,3,4-оксадіазол-2-іл)метил]-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-он використали в реакції Манніха, що стало підставою для отримання 4-[(4-метоксибензиліден)аміно]-5-(4-хлорфеніл)-2-({4-[R-1-ілметил)-5-тіоксо-4,5-дигідро-1,3,4-оксадіазол-2-іл}метил)-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-онів (рис. 1.24).

Продовжуючи аналіз літератури останніх років виявлено цікаву роботу дослідників з Єгипту (рис. 1.25) [91].

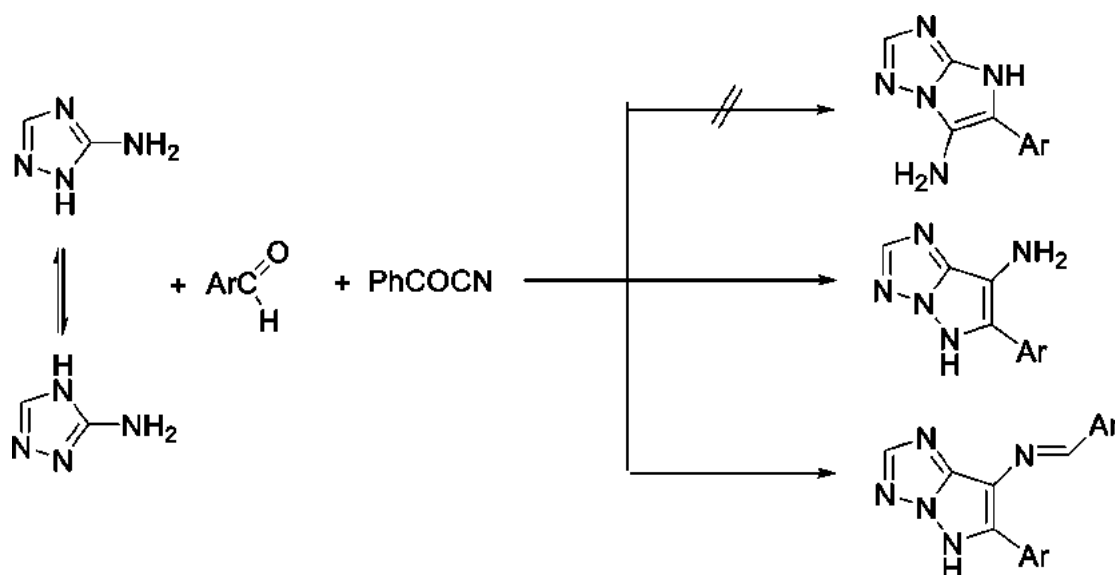


Рис. 1.25. Синтез імідазо[2,1-*c*][1,2,4]тріазол-5-амінопохідних

Проведено високоефективний багатокомпонентний синтез нових похідних 1H-імідазо[1,2-*a*]імідазол-3-амінів та імідазо[2,1-*c*][1,2,4]тріазол-5-

амінів, завдяки реакції ароматичних альдегідів, бензоїлціаніду з 2-аміноімідазол-4,5-дикарбонітрилом або 3-аміно-1,2,4-тріазолом в піридині при контрольованому мікрохвильовому нагріванні. Процес є екологічно чистим, операційно простим, з коротким часом реакції і характеризується високими виходами (рис. 1.25).

Синтетиками з Германії [92] встановлено, що солі 1,2,3-трис(бензиламіно)гуанідинію взаємодіють з хлорангідрідами кислот за двома різними способами (рис. 1.26). В першому випадку до хлорангідриду кислоти повільно додають розчин гуанідієвої солі в хлороформі у присутності твердого натрій карбонату та отримують N,N',N''-трис(ацилбензиламіно)гуанідині.

З іншого боку, коли проводились реакції ацилювання при підвищеній температурі в присутності сильнішого лугу з більш високими виходами утворились мезоіон (1*H*-1,2,4-тріазол-4-іум-3-іл)гідразин-1-іди.

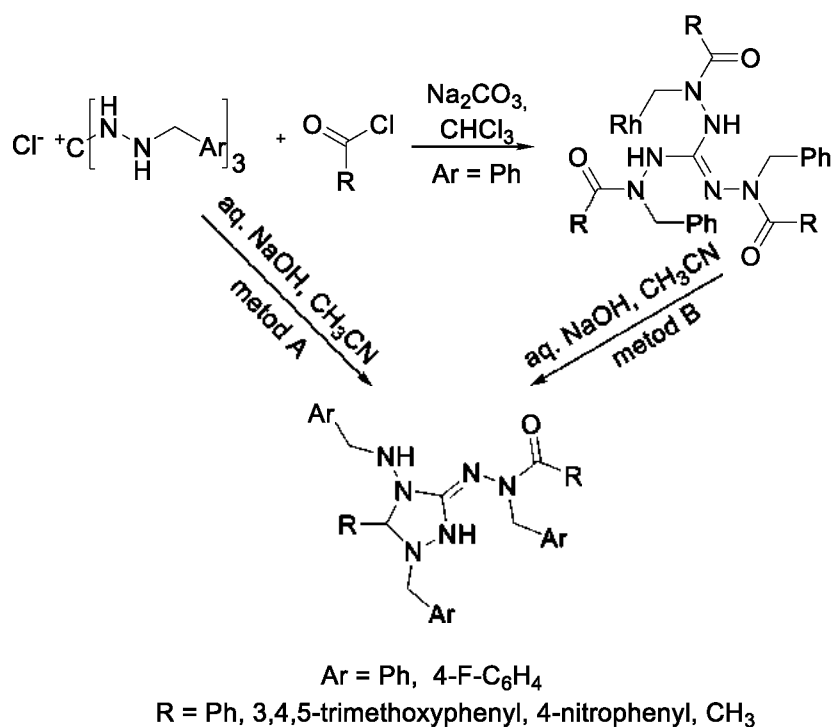


Рис. 1.26. Схема синтезу мезоіон (1*H*-1,2,4-тріазол-4-іум-3-іл)гідразин-1-ідів

Далі проведено каталітичне гідрування 1,2,4-тріазолій-3-амінідів воднем над Pd/C в метанолі, що дає N-бензил-N'-(4-бензиламіно-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)бензогідразиди (рис. 1.27). У випадку нітробензоїлзаміщених одночасно відбувається відновлення до груп NH₂.

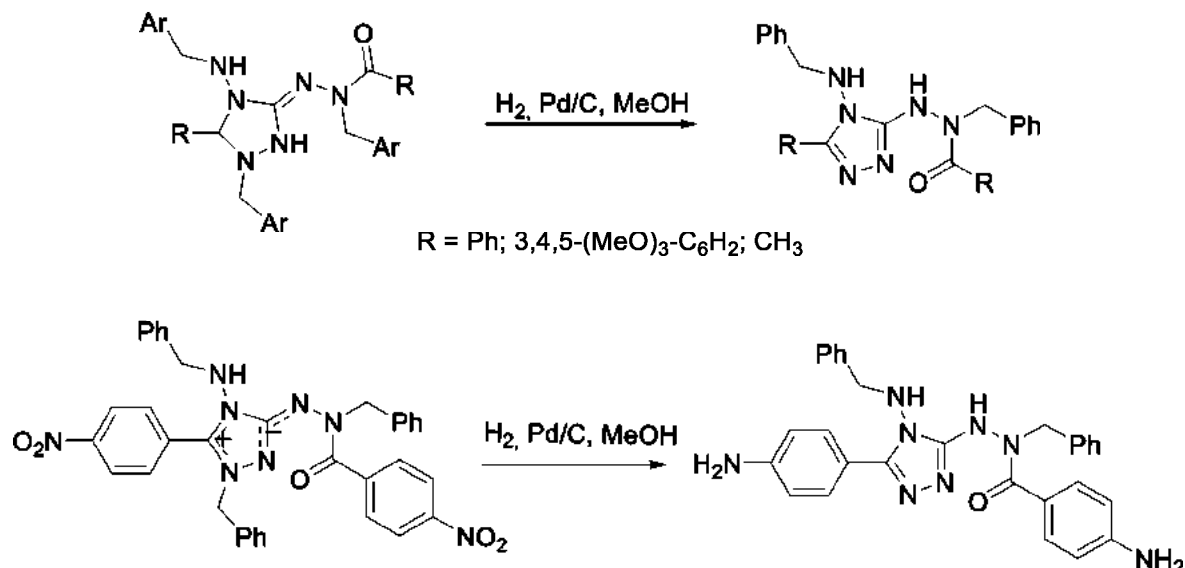


Рис. 1.27. Каталітичне гідрування/дебензилювання бетаїнів.

1.3 Біологічна активність похідних 1,2,4-тріазолу

Сучасний ринок фармацевтичної продукції України та інших країн з кожним роком значно розширюється. Дослідження в галузі фармації та медицини показали, що лікарські засоби, що містять в своєму складі ядро 1,2,4-тріазолу, проявляють досить широкий спектр біологічної активності. Основною перевагою медикаментів, що містять в своєму складі цей гетероцикл, є не тільки високі показники фармакологічної дії, а ще й низькі показники гострої та хронічної токсичності. [93]. На основі обговорюваного гетероциклу створено велику кількість медикаментів, а саме тріазолам, альпразолам, кетоназол, сертаконазол, равуконазол, альбаконазол, позаконазол [1], вориконазол [94-100], флуконазол [98-100], ітраконазол [98, 100], анастрозол [101-110], летрозол [110-113], ворозол [114], тіотріазолам [115-117].

Опубліковано велику кількість робіт, що містять відомості про нові синтезовані речовини похідні 1,2,4-тріазолу з високою фармакологічною дією,

але на жаль, вони не стали новими вітчизняними перепаратами. Провівши аналіз літератури, можна зробити висновок, що похідні 1,2,4-тріазолу проявляють високі показники нейротропної [118-119], діуретичної [120], протипухлинної [121-127], протитуберкульозної [128-129], противірусної [130], актопротекторної [131], антигіпоксичної [132], антиоксидантної [133-135] активності.

Вивчення протимікробної дії похідних 1,2,4-тріазолів є одним з найголовніших при дослідженні фармакологічної дії цього класу сполук [136-148].

Одна з таких робіт запропонована вченими з Турції [148]. Вони стверджують, що тріазоли та їх похідні пов'язані з різними біологічними діями, такими як антибактеріальні та протигрибкові. В даному дослідженні досліджено протимікробну активність деяких похідних індолу, переважно заміщених 1,2,4-тріазолом, 1,3,4-гіадіазолом і гідразинкарботіоамідом, для оцінки їх ефективності. Ефективність нових сполук оцінювали за допомогою 2-кратних серійних розведень проти *Staphylococcus aureus*, *MRSA*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans* і *Candida krusei*. Сполуки мали широкий спектр активності, що вказує значення МІС 3,125-50 мкг/мл проти досліджуваних мікроорганізмів. Це дослідження є цінним доказом того, що похідні індолотріазолу можуть в подальшому бути впроваджені в медичну практику як високоактивні антибактеріальні чи протигрибкові засоби.

Дослідження протигрибкової активності серед представників даного класу сполук є не менш актуальні на сьогодні [149-155].

Анальгетична та протизапальна дії [156] похідних 1,2,4-тріазолу безсумнівно викликають зацікавленість. Вченими з Китаю [157] створено речовину, що проявляє протизапальну активність і має малі показники гострої токсичності. Результати цього дослідження показали, що обговорюваний 1-бензил-4-[5-(4-хлор-фенілсульфаніл)-4-феніл-4H-[1,2,4]тріазол-3-іл]-1H-[1,2,3]тріазол проявив високий рівень інгібування на експресію IL-6 в LPS-індукованих клітинах макрофагів.

Рак різних органів людини є широко поширеною патологією зі складною біохімічною етіологією, заснованою на значній кількості внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, які відіграють важливу роль у канцерогенезі, проліферації пухлин і метастазах. Похідні 1,2,4-тріазолу можуть бути використані для розробки нових протиракових препаратів [158-161]. Вченими [162-163] наведено синтез та біологічну антипроліферативну оцінку серії нових S-заміщених 1*H*-3-*R*-5-тіо-1,2,4-тріазолів на клітинній лінії колоректального раку HT-29. Це дослідження дає перспективи для розробки нових агентів, що містять 1,2,4-тіотріазоловий каркас з антипроліферативною активністю при колоректальному раці.

Авторами [164] проведено дослідження захисної протисудомної дії 5-(3-хлорбензил)-4-гексил-2,4-дигідро-3*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (TP427) на чотирьох класичних антиепілептичних засобах (карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн і вальпроат). Електрично індуковані тонічно-клонічні напади були експериментально викликані у дорослих самців альбіносів швейцарських мишей. Вплив TP427 на протисудомну активність чотирьох різних класичних протиепілептичних препаратів визначали за допомогою підпорогового методу. Синергічна взаємодія між TP427 і вальпроатом в моделі мишачого тоніко-клонічного нападу може бути сприятливою для пацієнтів з епілепсією в майбутньому.

Отже, вищезначені дані літературних джерел свідчать про перспективність дослідження гетероциклічних сполук серед 3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, що можуть бути основою для створення нових фармакологічноактивних вітчизняних та оригінальних лікарських засобів.

При цьому не виявлено відомостей стосовно синтезу та вивчення біологічної активності 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-амінів та їх похідних, що і стало метою нашої роботи.

РОЗДІЛ 2
ОТРИМАННЯ, ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 5-(1*H*-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4-*R*-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ТІОНІВ ТА ЇХ ПОДАЛЬШІ
ПЕРЕТВОРЕННЯ

2.1 Синтез, фізико-хімічні властивості та прогнозування подальших реакцій в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів

Використовуючи відповідні карбонові кислоти, в якості вихідних речовин, в залежності від їх структури можна легким та практичним способом отримати 1,2,4-тріазол-3-тіони з різноманітними замісниками при С₅ атомі гетероциклу [31, 33-36, 165-168].

Крім того, на етапі перетворення відповідних гідрозидів карбонових кислот, можна як реагенти застосувати ізотіоціанати, що дасть можливість модифікувати молекулу вихідного 1,2,4-тріазол-3-тіону, а саме вводити чи міняти замісники при N₄-атомі обговорюваного гетероциклу. На основі літературних даних [169-172] розроблено методику синтезу та отримано ряд 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів [173-177].

Для отримання 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9) на першому етапі було синтезовано бутиловий естер 1*H*-тетразол-1-етанової кислоти (2.2). Етерифікацію 1*H*-тетразол-1-етанової кислоти (2.1) проводили бутиловим спиртом при наявності каталітичної кількості кислоти сульфатної. На другому етапі отримано гідрозид 1*H*-тетразол-1-етанової кислоти (2.3) завдяки дії водного розчину гідрозин гідрату на отриманий раніше естер (2.2) у спиртовому середовищі. Далі, при нагріванні гідрозиду (2.3) з амоній роданідом у кислому середовищі, отримано 2-(2-(1*H*-тетразол-1-іл)ацето)гідрозин-1-карботіоамід (2.4).

При взаємодії гідрозиду (2.3) з метил- та фенілізотіоціанатом у середовищі 1,4-діоксану отримали 2-(2-(1*H*-тетразол-1-іл)ацетил)-*N*-

метилгідразин-1-карбтїоамід (2.5) та 2-(2-(1*H*-тетразол-1-їл)ацетил)-*N*-фенїлгідразин-1-карбтїоамід (2.6) відповідно.

На наступній стадії відбувалася циклізація карбтїоамідів (2.4–2.6) при кип'ятінні їх протягом двох годин у двомольному водному розчині натрій гідроксиду. Слід зазначити, що при цьому з високими виходами отримано 5-(1*H*-тетразол-1-їл)метил-4-метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8) та 5-(1*H*-тетразол-1-їл)метил-4-фенїл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.9) (рис. 2.1).

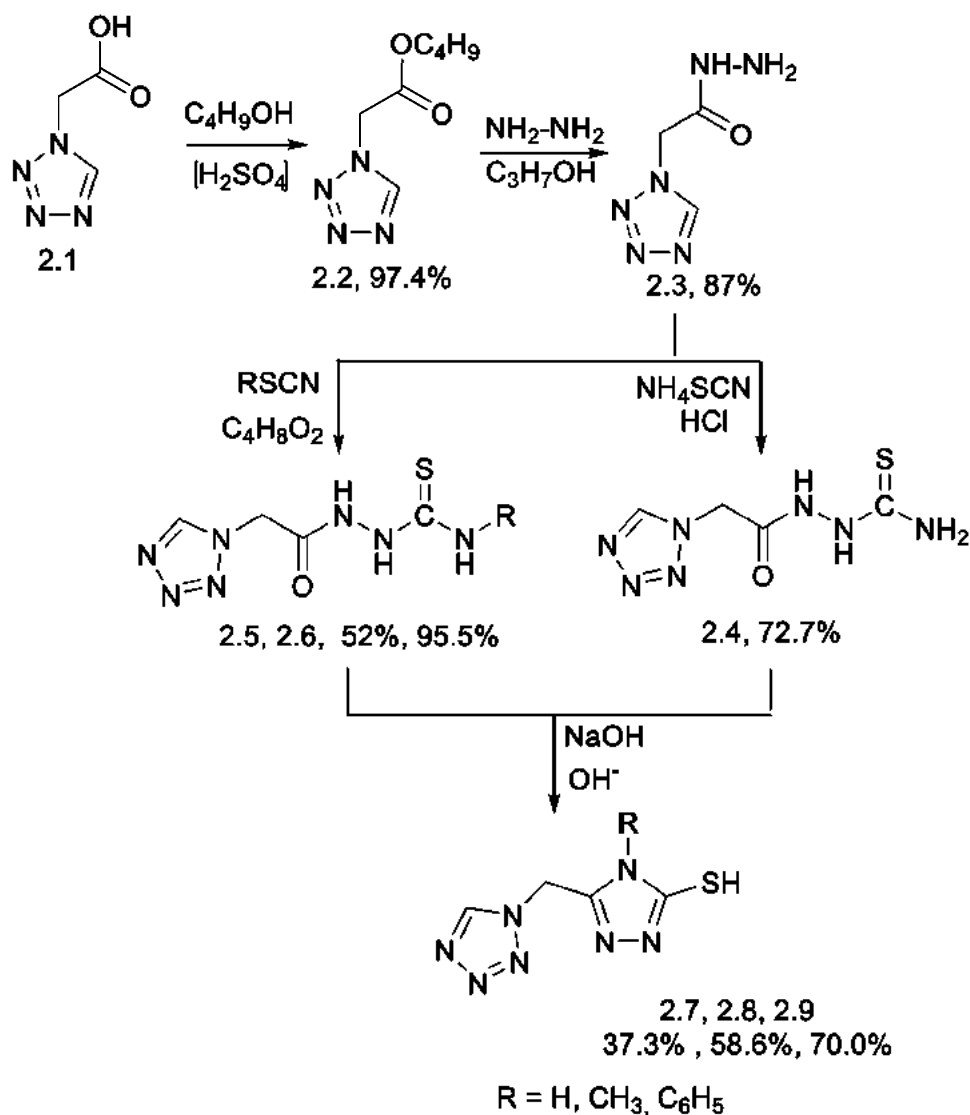


Рис. 2.1. Схема синтезу 5-(1*H*-тетразол-1-їл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Тїони (2.7-2.9) є кристалічні речовини сірого кольору майже нерозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках та водних розчинах лугів. Для аналізу

5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7-2.9) перекристалізовані з кислоти етанової.

Завдяки елементному аналізу (дод. А, табл. А. 2), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А. 3) та ^1H ЯМР-спектроскопії (дод. А, табл. А. 4) підтверджено будову синтезованих тіонів (2.7-2.9), а їх індивідуальність встановлена хроматографічно (дод. А, табл. А. 1).

В ІЧ-спектрах сполук 2.7-2.9 (дод. А, табл. А. 3) виявлено чіткі смуги коливань $-\text{CH}_2$ -груп при $2940\text{-}2910\text{ cm}^{-1}$ (ν_{as}) та при $2870\text{-}2845$ (ν_{s}) cm^{-1} , $-\text{C}=\text{N}$ – груп (у циклі) в межах $1583\text{-}1568\text{ cm}^{-1}$, смуги $\text{C}-\text{S}$ – групи при $693\text{-}646\text{ cm}^{-1}$ та смуги при $1100\text{-}1059\text{ cm}^{-1}$, що вказують на наявність тетразолового циклу [178] (рис. 2.2).

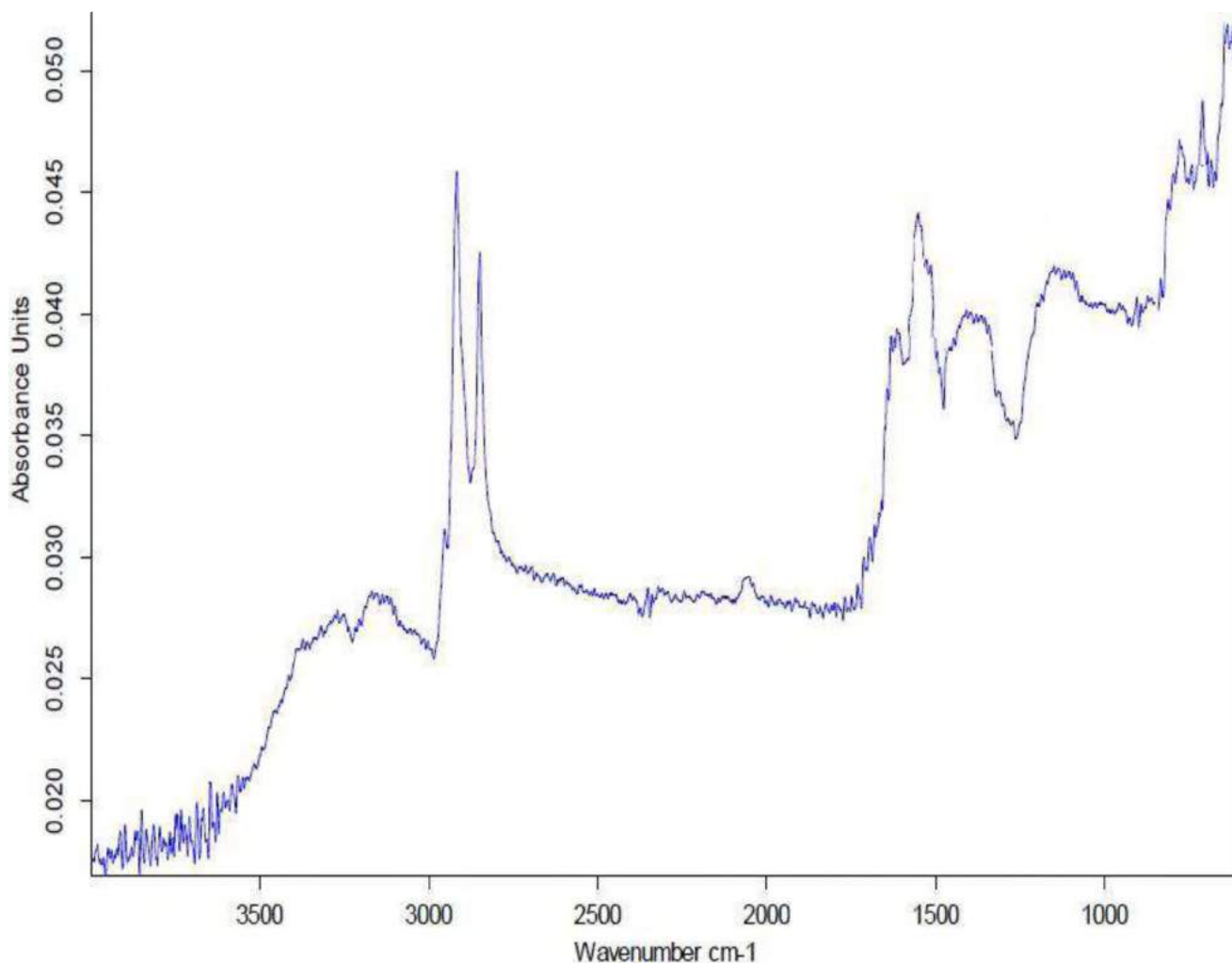


Рис. 2.2. ІЧ-спектр 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7)

В ^1H ЯМР-спектрах тіонів 2.7-2.9 (дод. А, табл. А.4) містяться сигнали протонів метиленової групи (4.75 м.ч.), синглет протону тетразольного циклу положення 5 (9.25-9.60 м.ч.), а також протону сульфгідрильної групи (13.00-13.05 м.ч.). У сполуках 2.8 та 2.9 присутні сигнали протонів метильного (3.52 м.ч.) та фенільного (7.38-7.62) замісників [178-179] (рис. 2.3).

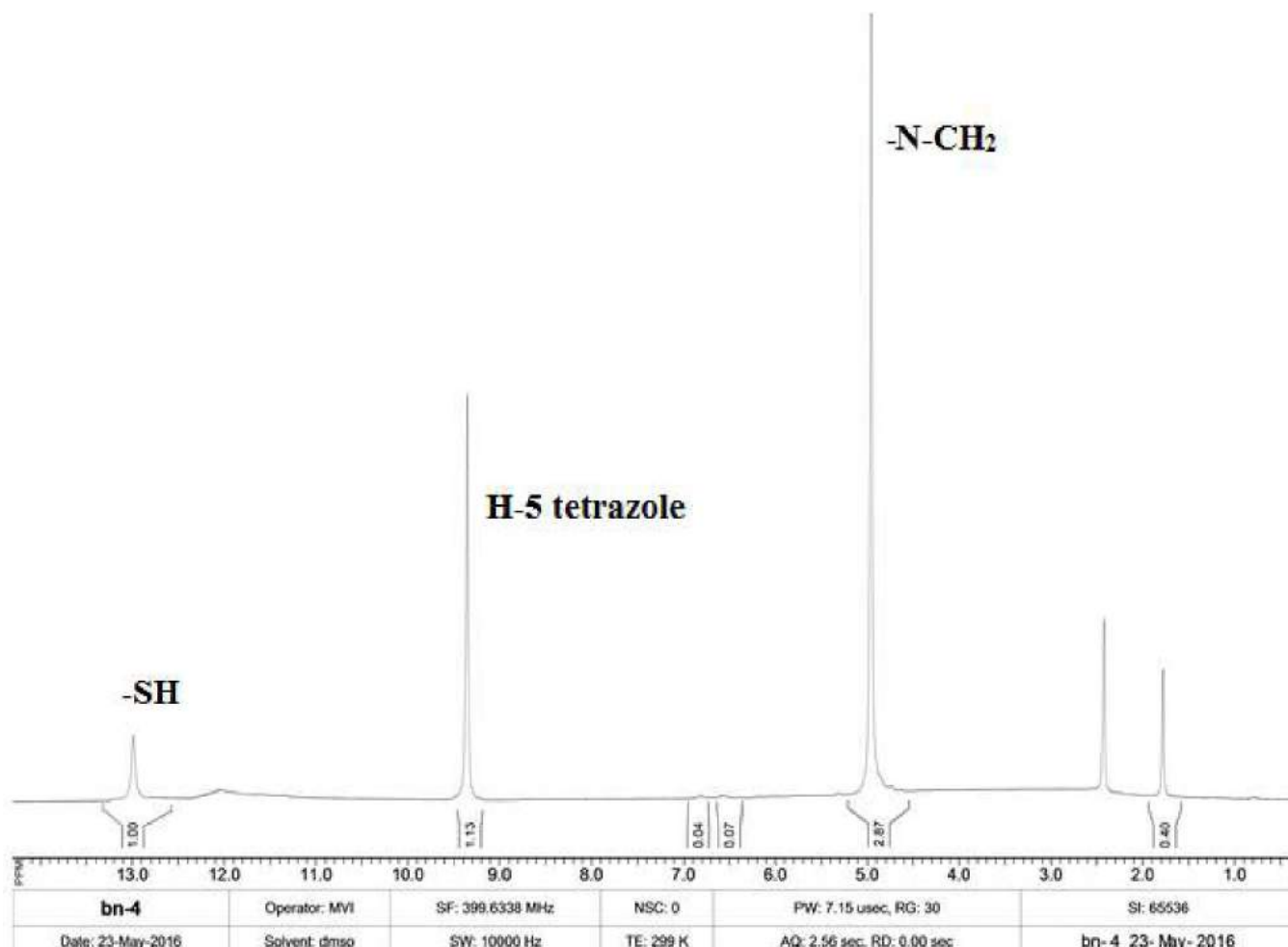


Рис. 2.3. ^1H ЯМР-спектри 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7)

З літературних даних відомо, що для 1,2,4-тріазол-3-тіонів характерна наявність тіон-тіольної таутомерії [180-181]. Вивчаючи цю проблему, авторами було зроблено спробу хроматографічно розділити таутомери та вивчити їх співвідношення залежно від рН.

2.2 Дослідження синтетичних та фізико-хімічних властивостей 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів

Наразі нам відомі літературні джерела, що містять інформацію стосовно біологічної активності сполук, що містять нітрильну групу [182-188], крім того також є добре відомим застосування похідних 1,2,4-тріазолу з нітрильною групою в медичній практиці [101-113]. Виходячи з цього, в подальшому отримано 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили (2.10-2.18) додаванням при нагріванні відповідних галогенонітрилів (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропаннітрилу, 2-(хлорметил)бензонітрилу, 3-(хлорметил)бензонітрилу чи 4-(хлорметил)бензонітрилу) до 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9) у лужно-спиртовому середовищі (рис. 2.4).

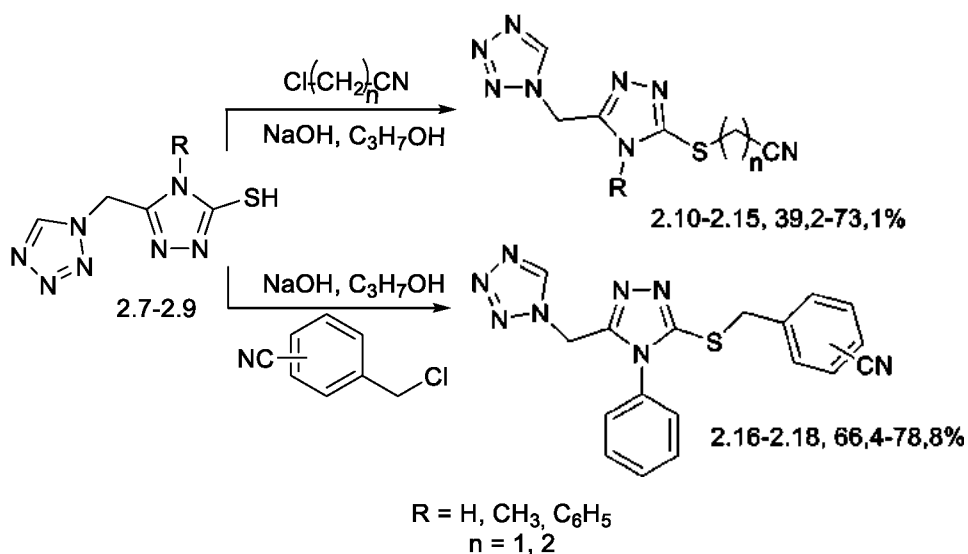


Рис. 2.4. Схема синтезу 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Синтезовані 2-((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо) (ацето-, пропано-, бензо)нітрили (2.10-2.18) є жовті (2.10, 2.13, 2.17, 2.18), білі (2.11, 2.12), коричневі (2.14), світло-рожеві (2.15) або чорні (2.16) кристалічні речовини, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках і в розчинах

мінеральних кислот. Для аналізу нітрили (2.10-2.18) перекристалізовані з етанолу.

Будова синтезованих нітрילів (2.10-2.18) підтверджена завдяки фізико-хімічним методам аналізу, а саме елементному аналізу (дод. А, табл. А.6), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.7) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.8), а їх індивідуальність – ВЕРХ-МС (дод. А, табл. А.5).

В ІЧ-спектрах 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрילів (2.10-2.18) (дод. А, табл. А.7) виявлено чіткі смуги коливань CH_2 - груп при 2945-2917 (ν_{as}) та при 2862-2834 (ν_{s}) cm^{-1} , $-\text{C}=\text{N}$ – груп (в циклі) в межах 1585-1540 cm^{-1} , смуги $\text{C}-\text{S}$ – групи при 706-639 cm^{-1} , смуги при 1100-1059 cm^{-1} , що вказують на наявність тетразолового циклу. Проходження реакції підтверджує наявність смуг коливань нітрильної групи, що детектуються при 2260-2150 cm^{-1} [178] (рис. 2.5).

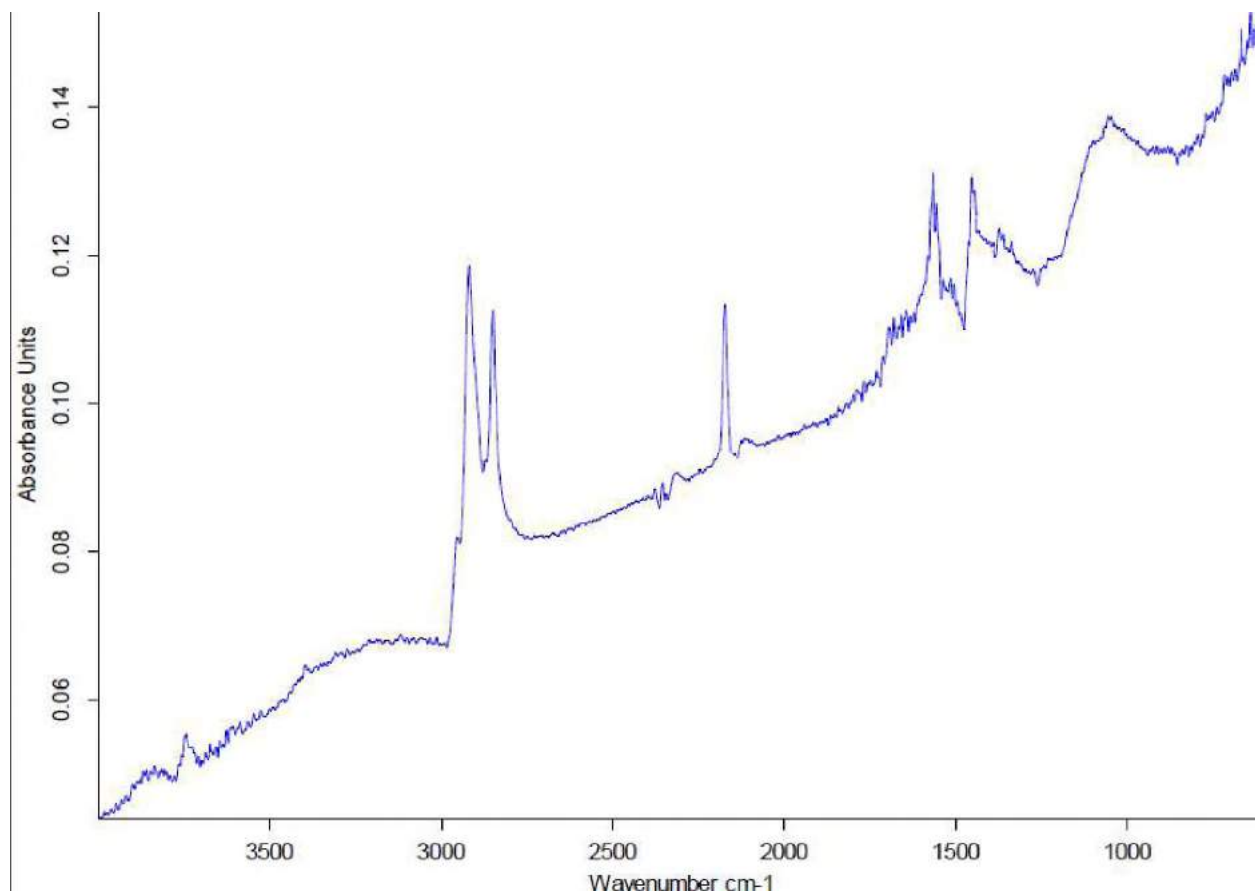


Рис. 2.5. ІЧ-спектр 2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил)-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанонітрилу (2.11)

^1H ЯМР-спектри нітрилів 2.10-2.18 (дод. А, табл. А.8) містять сигнали протонів метиленових груп (2.80-4.80 м.ч.), протону тетразольного кільця положення 5 (9.25-9.60 м.ч.). Нітрили 2.14-2.18 містять сигнали ароматичного кільця (7.08-7.82 м.ч.), а також сигнали метильних груп (3.40-3.43 м.ч.) [178-179] (рис. 2.6).

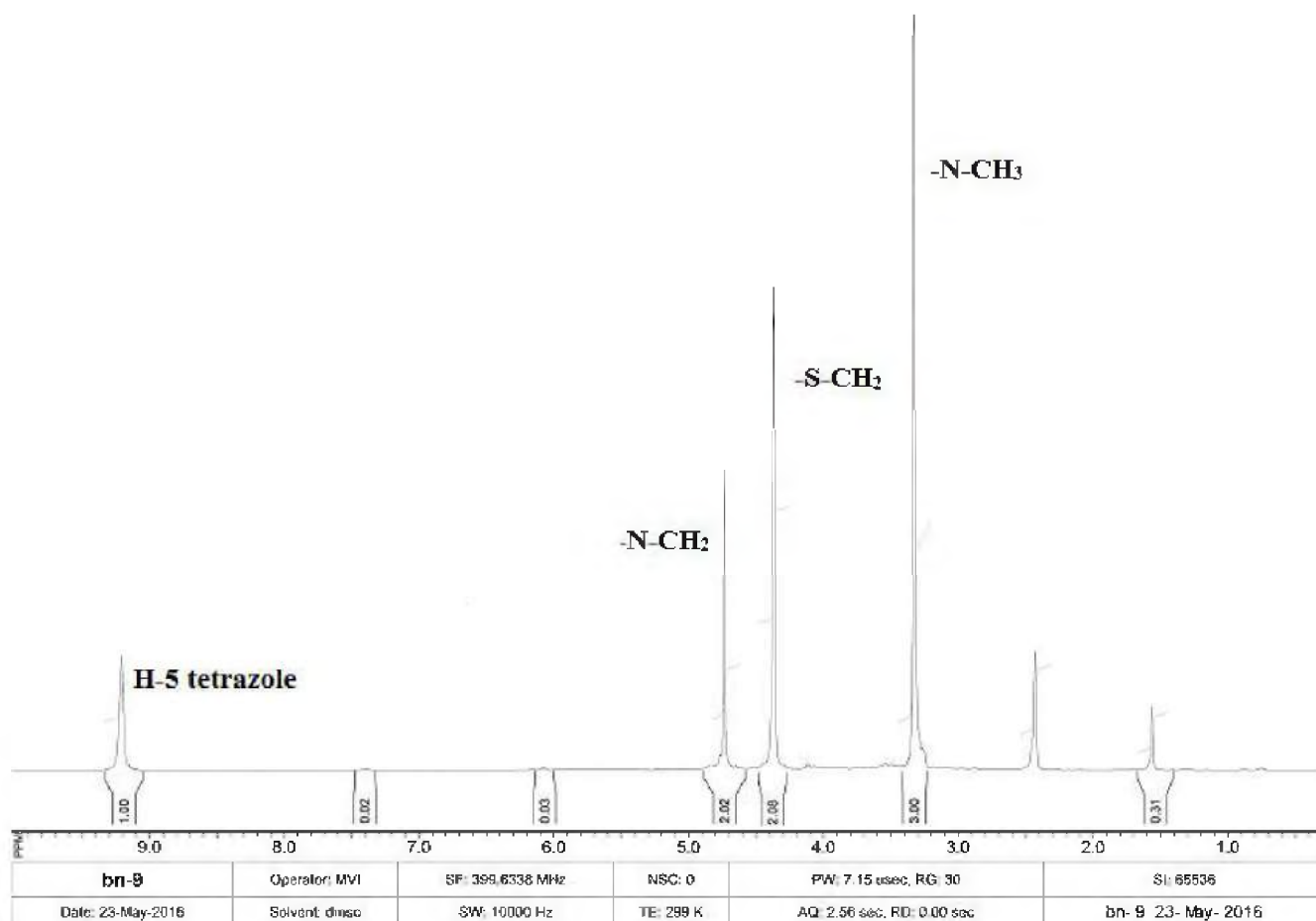


Рис. 2.6. ^1H ЯМР-спектри 2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил)-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрилу (2.12)

2.3 Отримання ряду 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот

На сьогодні відомий той факт, що (1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанові кислоти входять до складу нових лікарських засобів для лікування як людей (тіотріазолін), так і тварин (румосол, трифузол) [4]. Вітчизняними вченими

продовжується пошук та синтез нових похідних (1,2,4-тріазол-3-іл)гіоетанових (пропанових, бензойних) кислот [66, 189-198]. Тому актуальним є розширення синтезу ряду нових 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) кислот, а також 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот та пошуку серед них біологічно активних сполук [199-200].

Вихідними речовинами для отримання сполук 2.19-2.24 були 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили (2.12, 2.14-2.18). Кислоти 2.19-2.24 одержані двома способами: кислотним і лужним гідролізом, при чому кислотний гідроліз із кислотами хлоридною та сульфатною вивчали із застосуванням двох температурних режимів – за кімнатної температури і при нагріванні відповідно (рис. 2.7).

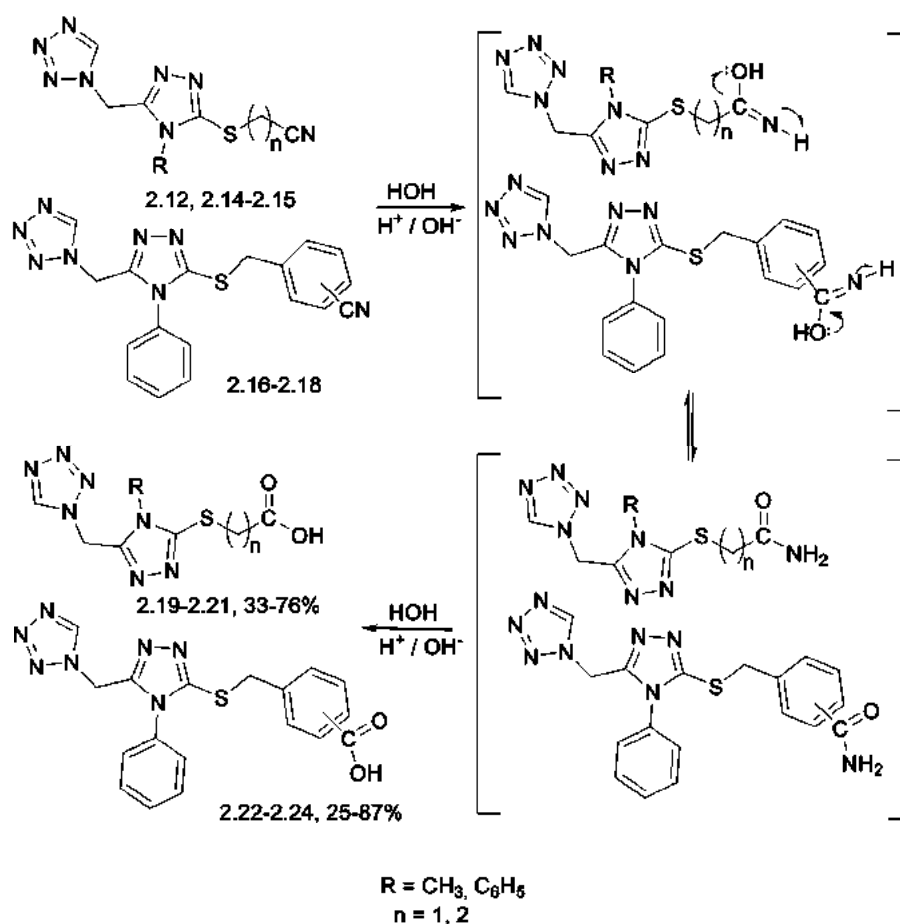


Рис. 2.7. Схема отримання 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) (2.19-2.21) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних (2.22-2.24) кислот

При цьому слід відзначити, що кислотний гідроліз, а саме методика, що полягає у використанні кислоти сульфатної за кімнатної температури, відрізняється більш високим виходом цільових продуктів, невеликою кількістю домішок і може бути рекомендована синтетикам як препаративна. Як проміжний продукт при проходженні реакції може бути ідентифікований відповідний амід, але після перекристалізації даної домішки не виявлено в жодній з проб.

Синтезовані 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-етанові(пропанові) (2.19-2.21) та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензойні кислоти (2.22-2.24) є білі (2.20, 2.21, 2.24) та жовті (2.19, 2.22, 2.23) кристалічні речовини, не розчинні у воді, розчинні в розчинах лугів і карбонатах лужних металів, а також в органічних розчинниках. Для аналізу синтезовані сполуки очищені перекристалізацією з етанолу.

Будову синтезованих сполук підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А.10), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А.11) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А.12), а їх індивідуальність – хроматографічно (дод. А, табл. А.9).

В ІЧ-спектрах сполук 2.19-2.24 (дод. А, табл. А.11) виявлено смуги коливань С=N – груп у циклі при 1510-1490 см⁻¹, симетричної СН₂-групи при 2940-2920 см⁻¹, асиметричної СН₂-групи при 2873-2800 см⁻¹ і найголовніше смуги коливань симетричної/асиметричної СОО⁻ – групи в межах 1420-1315 см⁻¹ / 1600-1544 см⁻¹. Відомим фактом є те, що кислоти в ІЧ-спектрах фіксуються у вигляді асоціатів, завдяки наявності у структурі сполук електронегативних атомів кисню та електропозитивних атомів гідрогену створювати передумови для виникнення гідрогенових зв'язків та існування карбонових кислот у вигляді димерів, що характеризуються наявністю смуг коливань при 3500-3200 см⁻¹. Також присутні смуги коливань тетразолового кільця при 1100-1059 см⁻¹ [178] (рис. 2.8).

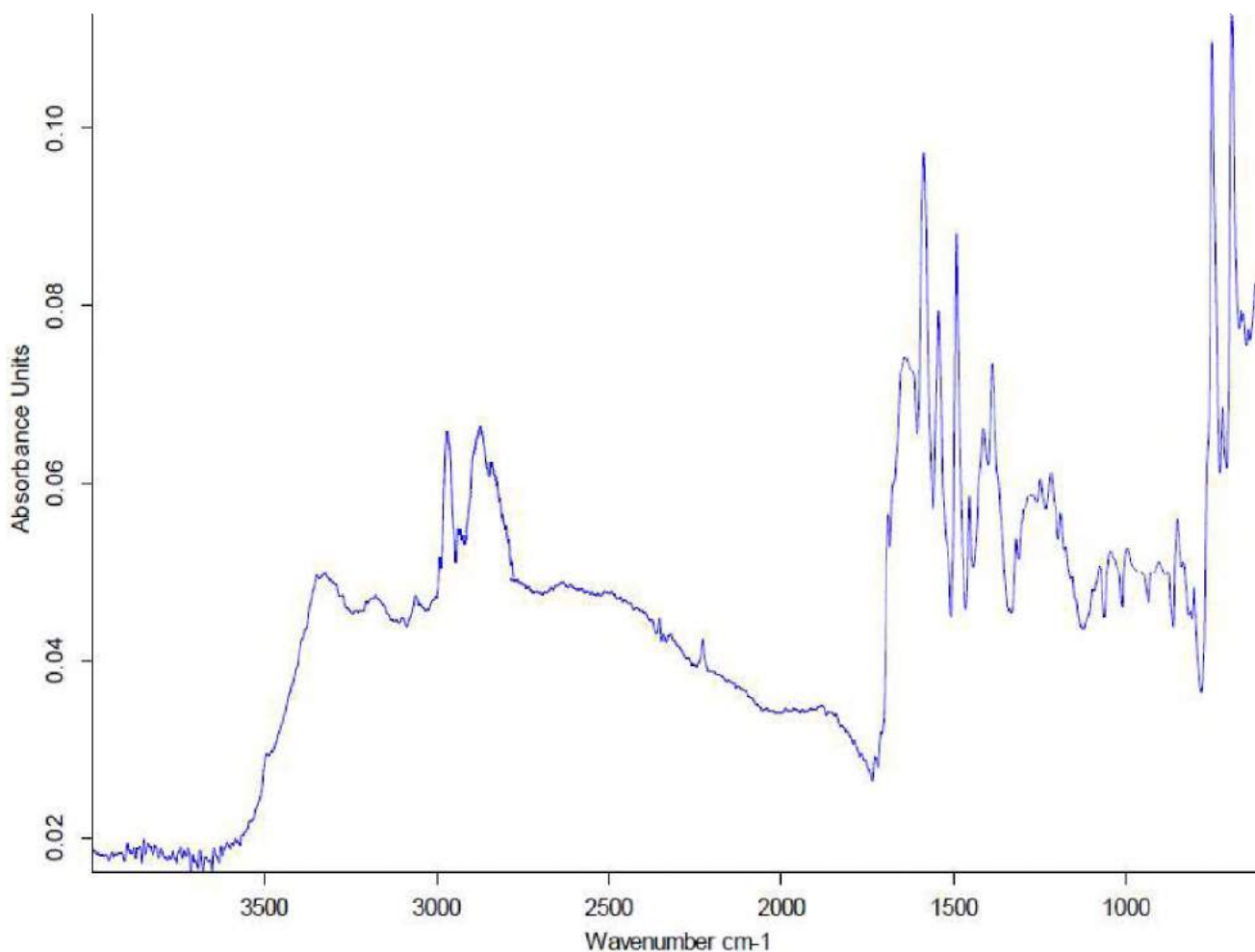


Рис. 2.8. ІЧ-спектр 3-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойної кислоти (2.23)

В ^1H ЯМР-спектрах кислот (2.19-2.24) (дод. А, табл. А.12) містяться сигнали протонів метиленових груп (2.59-4.95 м.ч.), протону тетразольного кільця положення 5 (9.25-9.60 м.ч.) та протону карбоксильної групи (12.10-12.74 м.ч.). Сполуки 2.20-2.24 містять сигнали протонів ароматичного кільця (7.28-8.05 м.ч.), а також метильний радикал (3.43 м.ч.) – кислота 2.19 [179] (рис. 2.9).

В подальшому для 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілітіо)етанових(пропанових) та 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілітіометил)бензойних кислот (2.19-2.24) розраховано значення константи іонізації за допомогою програм ChemAxon MarvinSketch 17.11.0 та ACD/Labs 6.00 рKa. Дані значення наведені у дод. А, табл. А. 13. Виходячи з

цього, слід зазначити, про наявність у вищезначених сполук кислотних властивостей.

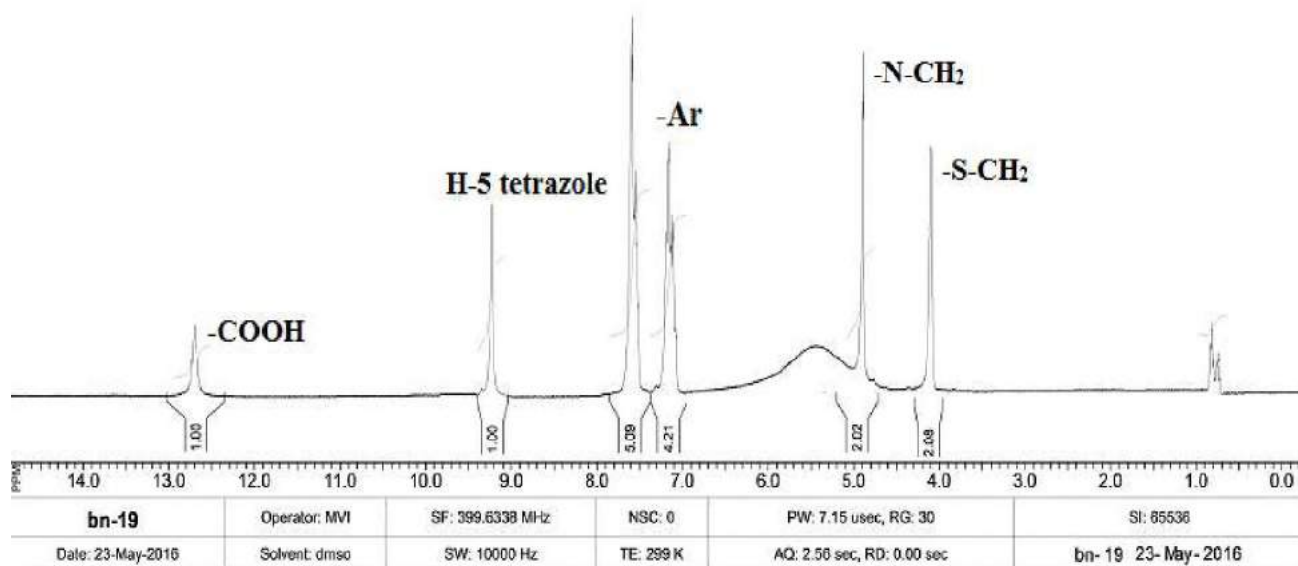


Рис. 2.9. ^1H ЯМР-спектр 2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил)етанової кислоти (2.20)

2.4 Синтез солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот та їх будова

Вченими, що займаються створенням нових лікарських препаратів, виявлено високу біологічну активність 3-ілтокарбонових кислот, похідних 1,2,4-тріазолу. Даний клас сполук відіграє важливу роль в біохімічних процесах живих організмів, що привертає увагу багатьох науковців.

У роботах вчених [28, 66, 201-212] неодноразово було обговорено біологічну дію похідних 1,2,4-тріазолу. Так, серед солей 1,2,4-тріазоловмісних кислот, найбільш розповсюджені гіпоглікемічні [213], гіпохолестеринемічні [214] та актопротекторні агенти [215].

Тому перспективним є синтез та виявлення біологічно активних сполук в ряду солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової

та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот.

Калієві та натрієві солі (2.25-2.27, дод. А, табл. А.14) 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот отримані взаємодією відповідних кислот з розчинами калій або натрій гідроксиду у водному середовищі з подальшим випаровуванням розчинника (рис. 2.10).

Калієві та натрієві солі 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот є оранжеві (2.25), коричневі (2.26) та сірі (2.27) кристалічні речовини, при нагріванні розчинні у воді, добре розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізовані з суміші етанол – вода 1:1.

Купрум (II), цинк (II) та ферум (II) 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоати (2.28–2.30) отримано реакцією натрій 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоату (2.26) з купрум (II), цинк (II) або ферум (II) сульфатами.

Купрум (II), цинк (II) та ферум (II) 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоати є коричневі (2.29), білі (2.30) і жовті (2.28) кристалічні речовини, при нагріванні розчинні у воді, добре розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з суміші етанол – вода 1:1.

Солі 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойної кислоти (2.24) з органічними основами (2.31, 2.32, дод. А, табл. А. 14) (метиламіном, диетиламіном) синтезовані розчиненням вихідних речовин в етанолі у присутності амінів та подальшим випаровуванням розчинника (рис. 2.10).

Синтезовані солі 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил] бензойної кислоти з органічними основами є коричневі (2.31) та чорні (2.32) кристалічні речовини, при нагріванні розчинні у воді, добре

розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з суміші етанол – вода 1:1.

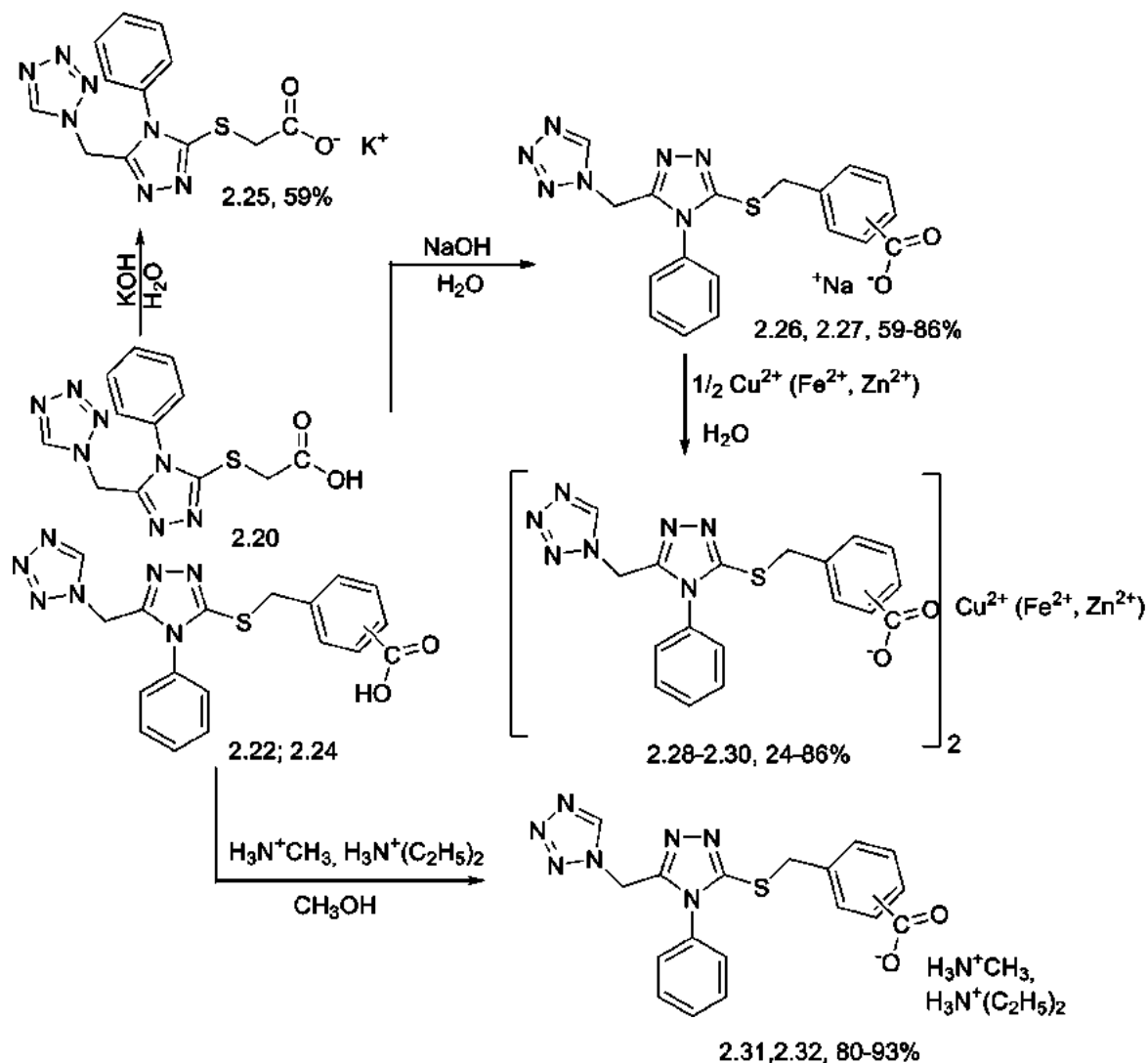


Рис. 2.10. Схема отримання солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової (2.25) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.26-2.32).

Структура сполук 2.25-2.32 була підтверджена основними видами фізико-хімічних методів аналізу: елементним аналізом (дод. А, табл. А. 15), ІЧ-спектрофотометрією (дод. А, табл. А. 16) та ¹Н ЯМР-спектрометрією (дод. А, табл. А. 17), а індивідуальність цих речовин – хроматографічно (дод. А, табл. А. 14). Кількісний вміст катіонів Zn²⁺, Fe²⁺, Cu²⁺ визначено комплексонометричним та перманганатометричним титруванням зразків солей 2.28-2.30.

ІЧ-спектри солей 2.25-2.32 (рис. 2.11) відповідають смугам коливань симетричної COO^- -групи при $1434\text{-}1367\text{ cm}^{-1}$, асиметричної COO^- -групи при $1621\text{-}1553\text{ cm}^{-1}$, смуги коливань симетричної та асиметричної CH_2 -групи в межах $2870\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$ та $3000\text{-}2935\text{ cm}^{-1}$, смуги коливань -C=N – групи у циклі в межах $1555\text{-}1490\text{ cm}^{-1}$, а також смуги коливань тетразолового кільця при $1100\text{-}1059\text{ cm}^{-1}$.

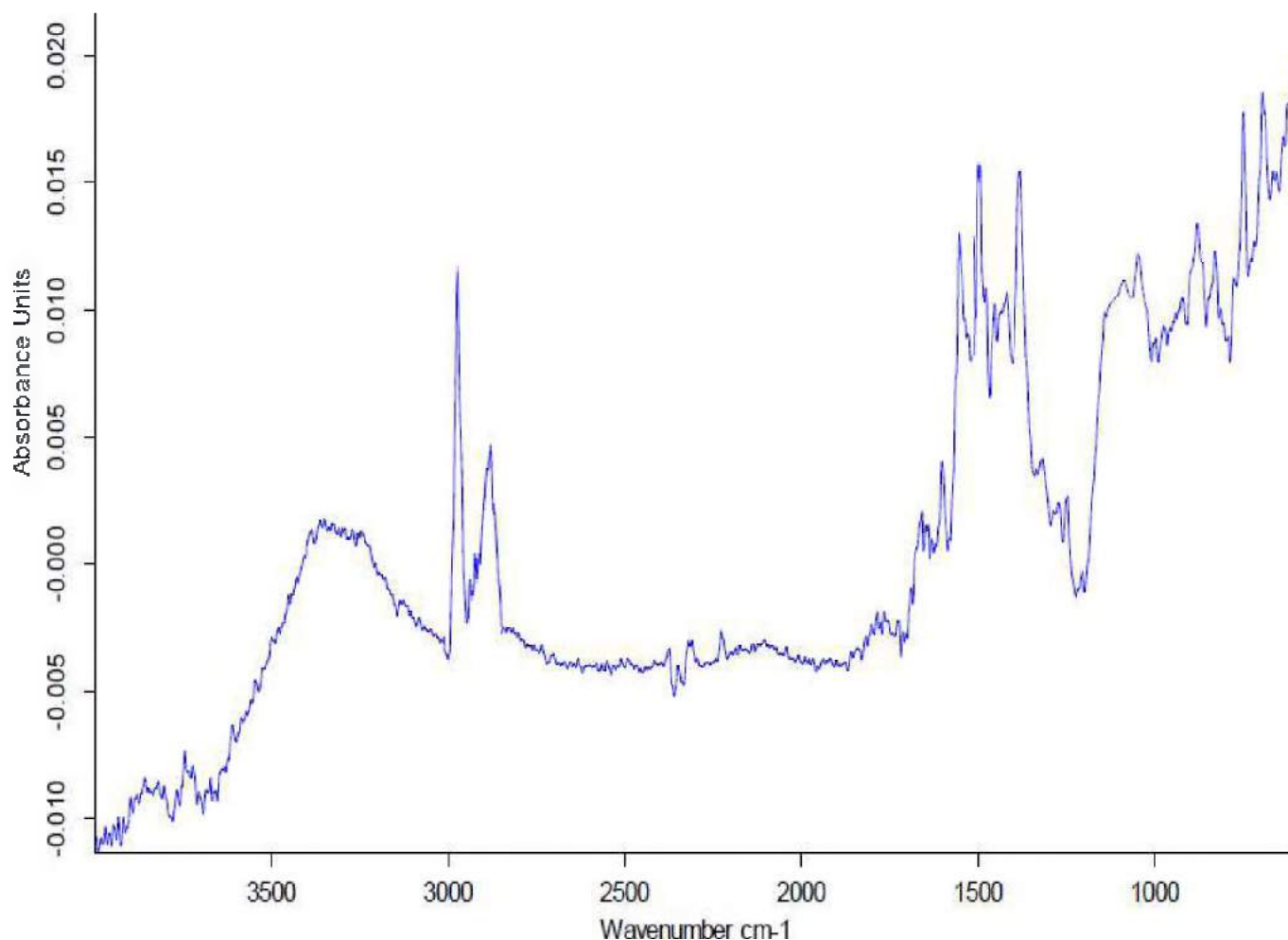


Рис. 2.11. ІЧ-спектр цинк 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоату (2.28)

^1H ЯМР-спектри сполук 2.25-2.32 (дод. А, табл. А.17) містяться сигнали протонів метиленових груп (2.60-4.80 м.ч.), протону тетразольного кільця положення 5 (9.25-9.60 м.ч.) та ароматичного кільця (7.30-8.10 м.ч.) [178-179] (рис. 2.12).

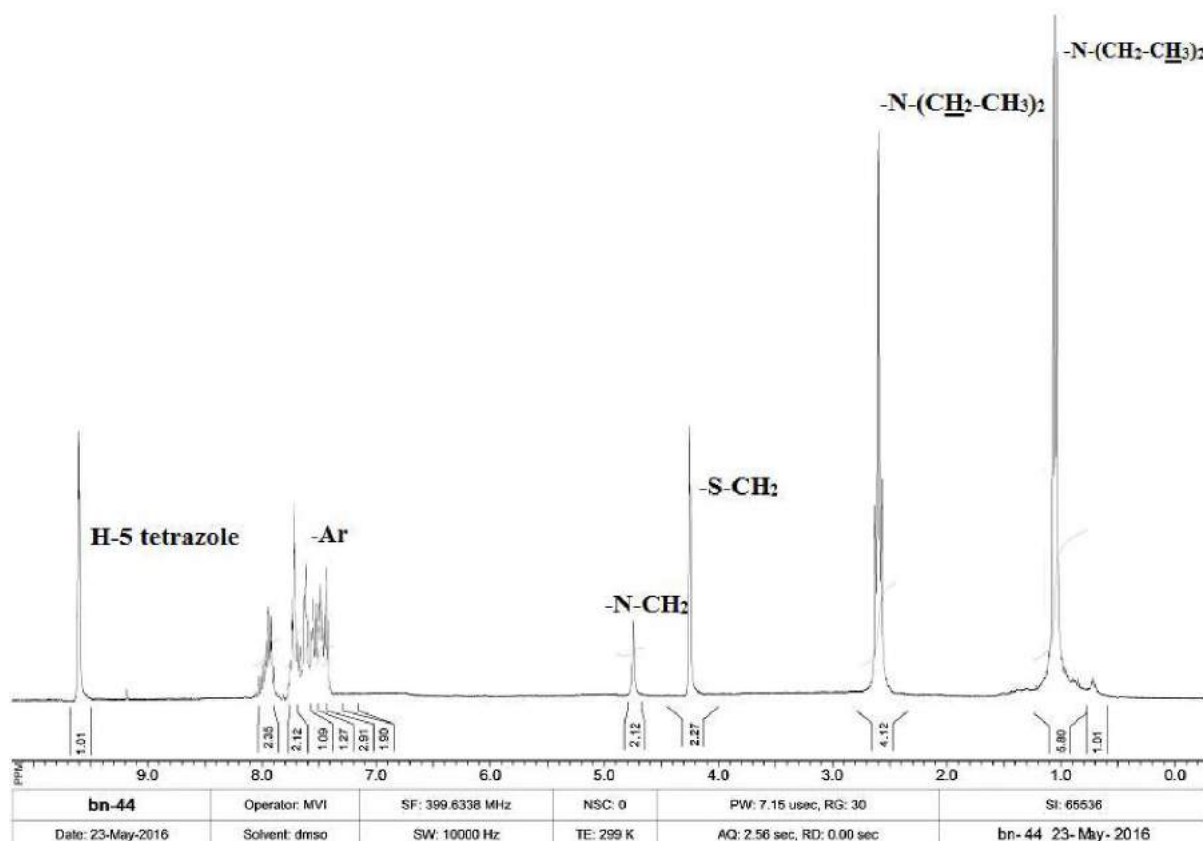


Рис. 2.12. ^1H ЯМР-спект діетиламоній 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоату (2.32)

2.5 Отримання ряду алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів та вивчення їх фізико-хімічних властивостей

Спираючись на данні вітчизняних вчених [16, 29, 188, 216-218], виявлено, що синтез ряду алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів є актуальним. Представники даного класу сполук показують високі значення біологічної активності та низькі показники токсичності.

Іміноестери (2.33-2.44, рис. 2.13) були отримані насиченням 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.12, 2.14-2.18) током сухого гідроген хлориду у відповідному

спиртовому середовищі, при постійному охолодженні реакційної суміші до -5°C .

Реакція проходила у дві стадії [219]. На першій стадії при дії на відповідний 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрил (2.12, 2.14-2.18) гідроген хлоридом утворювались імінхлориди відповідних 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових кислот, які з огляду на їх нестійкість, не виділяли з реакційного середовища. На другій стадії проходило заміщення атома Хлору на спиртовий залишок, з утворенням алкіл-2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33-2.44, рис 2.13) [220].

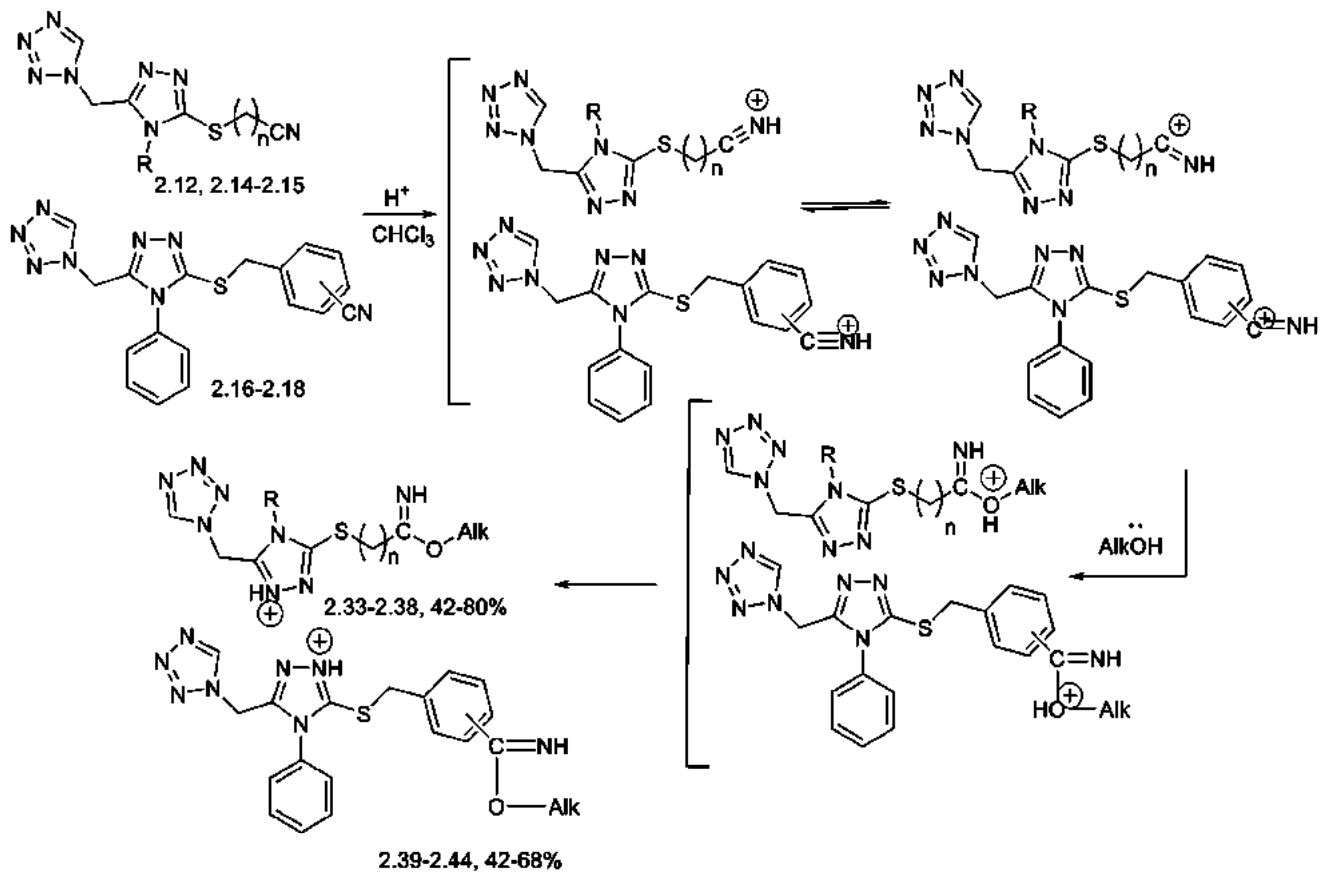


Рис. 2.13. Синтез алкіл-2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33-2.44)

Синтезовані алкіл-2-((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан(пропан, бенз)]імідати (2.33-2.44) є жовті (2.35-2.40, 2.43-2.44),

зелені (2.42) або коричневі (2.33-2.34, 2.41) аморфні речовини, розчинні в органічних розчинниках і погано розчинні у воді. Для аналізу синтезовані сполуки очищують перекристалізацією з етанолу.

Завдяки елементному аналізу (дод. А, табл. А. 19), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А. 20) та ^1H ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А. 21) встановлена структура синтезованих сполук 2.33-2.44, а завдяки ВЕРХ-МС – їх індивідуальність (дод. А, табл. А. 18, рис. 2.14).

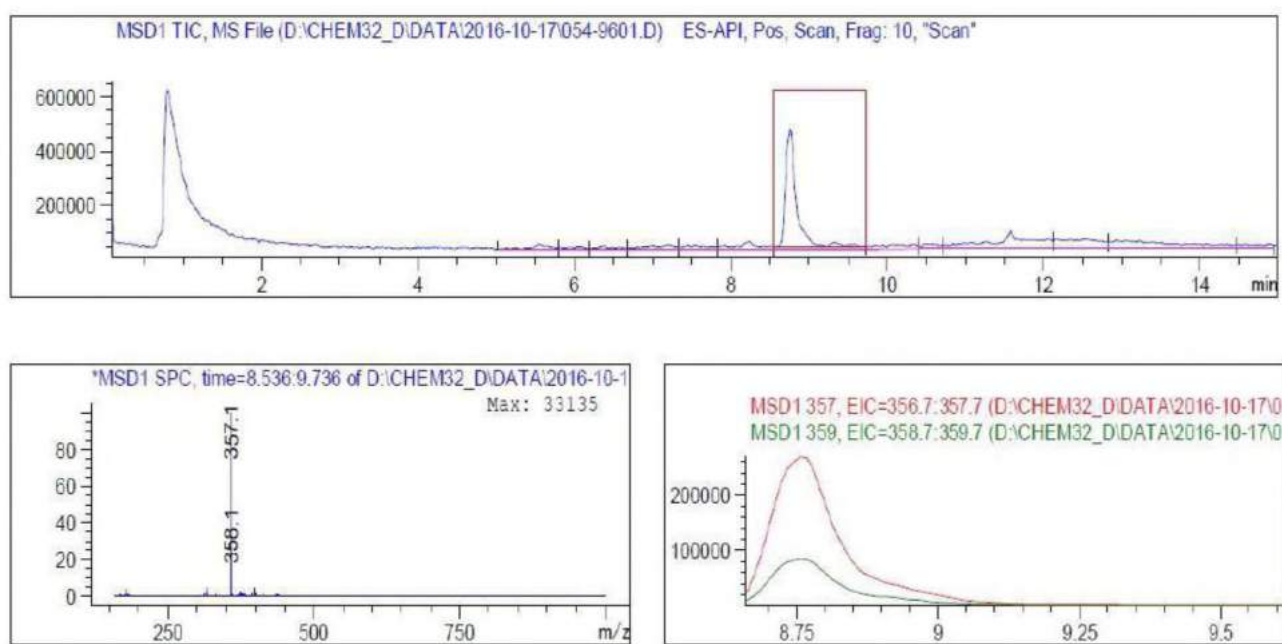


Рис. 2.14. Хроматограма ВЕРХ-МС пропіл 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}ацет]імідату (2.35)

ІЧ-спектри алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33-2.44, рис. 2.15) показали наявні смуги коливань -C=N- груп (у циклі) при $1660\text{-}1535\text{ cm}^{-1}$ та $1110\text{-}998\text{ cm}^{-1}$, смуги тетразолового кільця в межах $1100\text{-}1059\text{ cm}^{-1}$, -C-S- групи при $708\text{-}620\text{ cm}^{-1}$, -C-O-C- груп при $950\text{-}936\text{ cm}^{-1}$, симетричною та асиметричною смугами $\text{-CH}_2\text{-}$ груп при $2870\text{-}2840\text{ cm}^{-1}$ та $3000\text{-}2917\text{ cm}^{-1}$ відповідно. Характеризують даний клас сполук смуги коливань -C=NH- групи в межах $3340\text{-}3318\text{ cm}^{-1}$ [178].

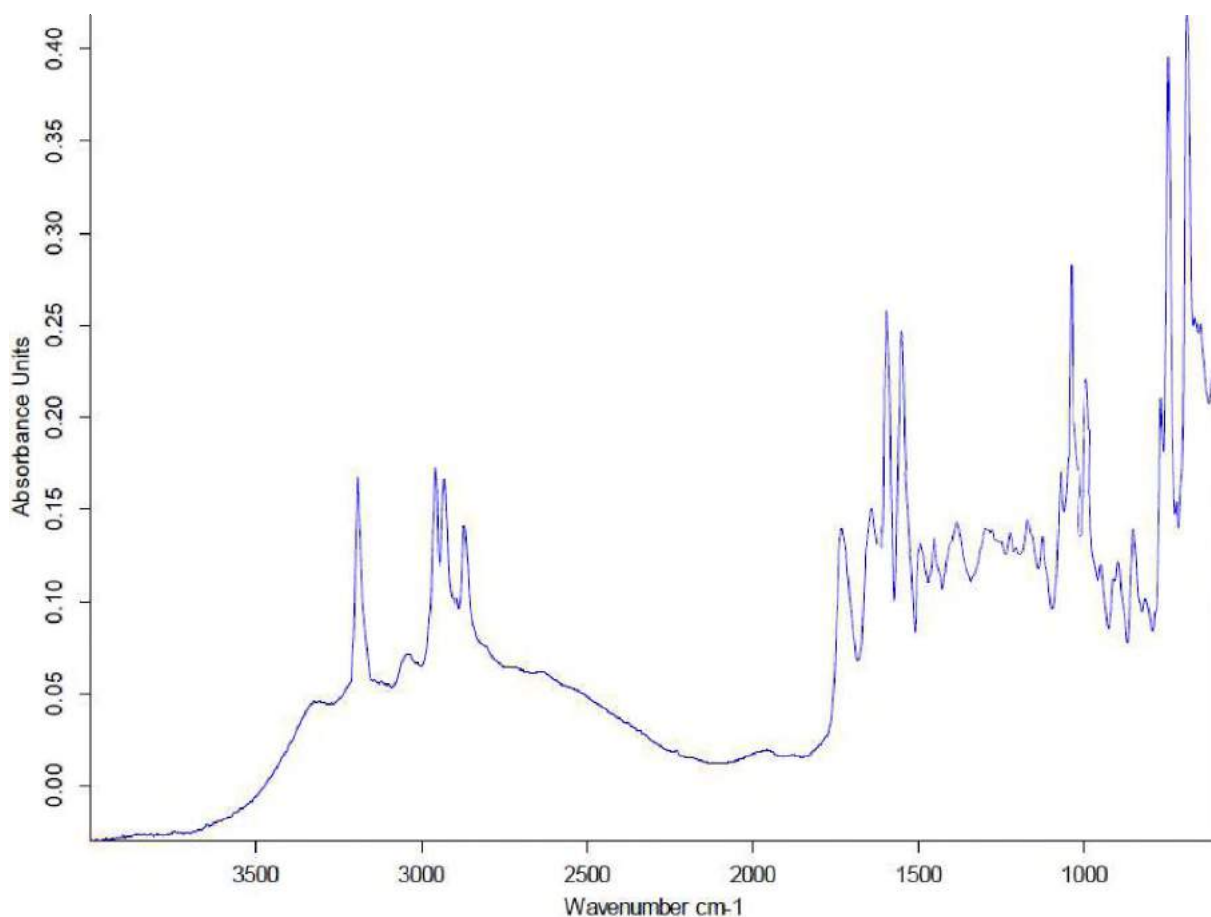


Рис. 2.15. ІЧ-спектр бутил 3-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}пропан]імідату (2.38)

^1H ЯМР-спектри алкіл-2-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33-2.44, рис. 2.16) характеризуються інтенсивними сигналами в діапазонах 9.25-9.60 м.ч. і 4.70-4.78 м.ч., що є доказом наявності протону тетразолметильної групи у положенні 5 структур всіх синтезованих сполук. Протонні сигнали ароматичного кільця сполук з фенільним замісником інтерпретуються мультиплетними сигналами в діапазоні 7.12-7.83 м.ч. ^1H ЯМР-спектри сполук (2.33-2.44) характеризується наявністю сигналу протонів метиленових груп в межах 0.90-4.36 м.ч. Мультиплетні сигнали в діапазоні 0.88-3.68 м.ч. підтверджують наявність залишків алкілу в іміноєфірах. Найголовніше у сполуках 2.33-2.44 присутні сигнали протону іміно-групи в межах 9.30-10.15 м.ч. [178-179].

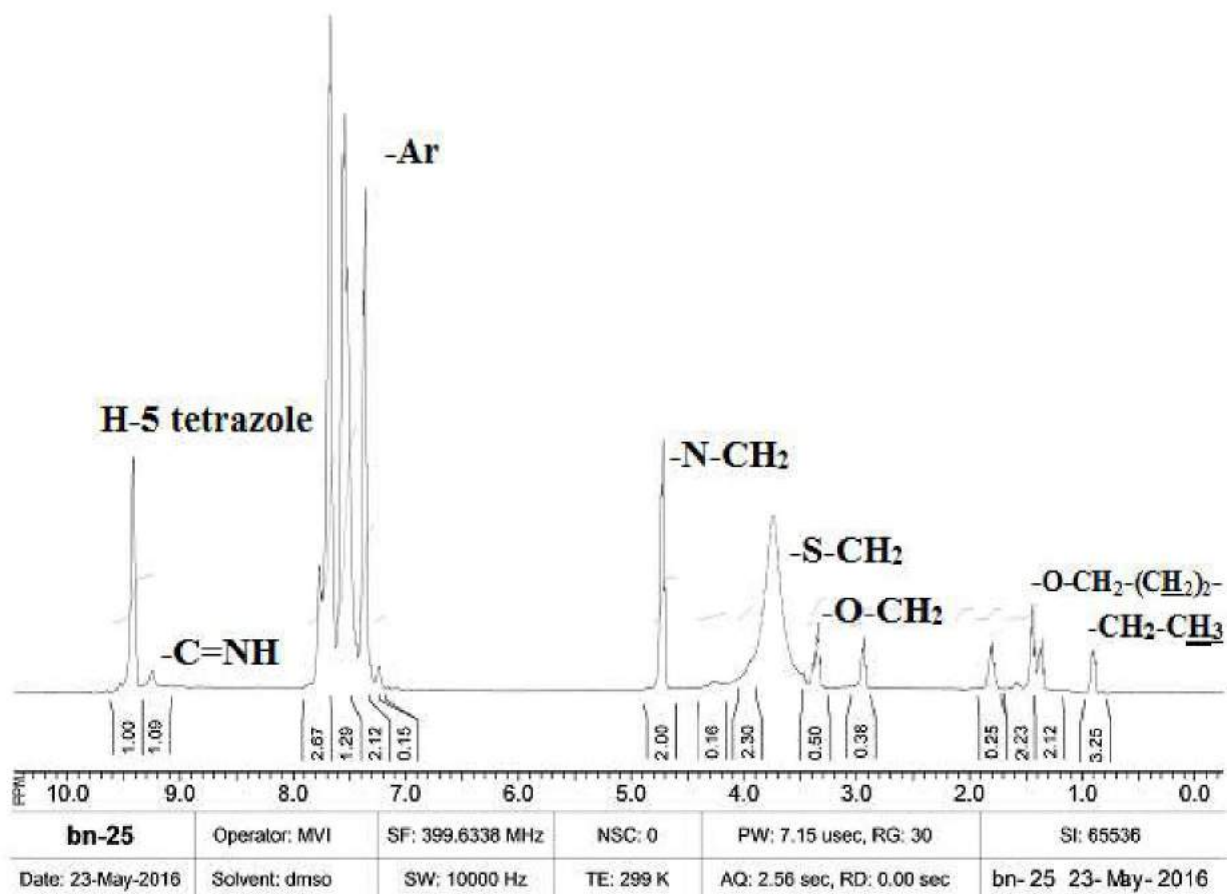


Рис. 2.16. ^1H ЯМР-спектр пропіл 3-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}пропан]імідату (2.36)

2.6 Синтез 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів та вивчення їх будови

Що стосується похідних амінопіридину, то серед них виявлено протисудинну та протизапальну активності [221-223]. Актуальним є поєднання 1,2,4-тріазолу та фрагменту молекули 5-аміно-2-хлорпіридину для виявлення нових видів біологічної активності.

Для отримання 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (2.45, 2.46), як вихідні речовини використали 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.8, 2.9).

Синтез сполук 2.45 та 2.46 було проведено у середовищі пропілового спирту у присутності 5-аміно-2-хлорпіридину (рис. 2.17). При цьому

ковалентно зв'язаний з ароматичною структурою атом Хлору, як правило, міцно утримується, тому з метою утворення атакуючої електрофільної частки дану реакцію проводили із додаванням мідного каталізатору. В результаті означеного, сполуки 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтію)піридин-3-амін (2.45) та 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтію)піридин-3-амін (2.46) були отримані з високими виходами 95% та 72% відповідно.

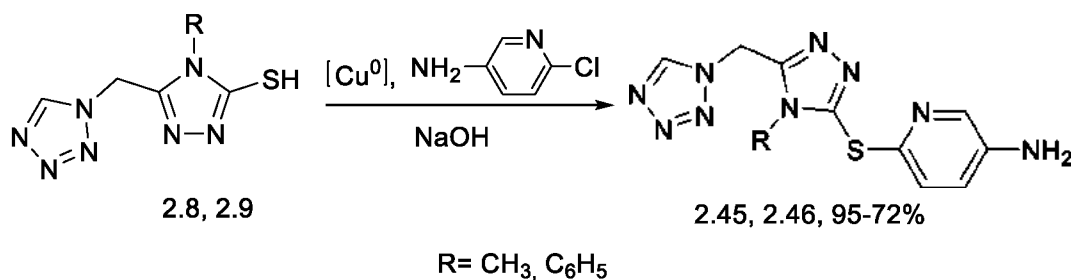


Рис. 2.17. Схема отримання 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тію)піридин-3-амінів (2.45, 2.46)

Отримані 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тію)піридин-3-аміни (2.45, 2.46) є жовті (2.45) та коричневі (2.46) аморфні речовини, розчинні в органічних розчинниках та у воді. Для аналізу синтезовані сполуки очищують кристалізацією з етанолу.

Будова синтезованих сполук (2.45, 2.46) підтверджена комплексним використанням елементного аналізу (дод. А, табл. А. 23), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А. 24) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А. 25), а їх індивідуальність – хроматографічно (дод. А, табл. А. 22).

ІЧ-спектри сполук 2.45 та 2.46 (рис. 2.18) містять смуги коливань групи С=N (в циклі) в межах 1495-1490 см⁻¹, смуги коливань тетразолowego кільця при 1100-1059 см⁻¹, С-S – групи при 689-600 см⁻¹, симетричної та асиметричної смуги СН₂ – груп при 2870-2840 см⁻¹ та 2930-2922 см⁻¹ відповідно. Найголовніше, присутні смуги коливань групи NH₂ в межах 3350-3306 см⁻¹.

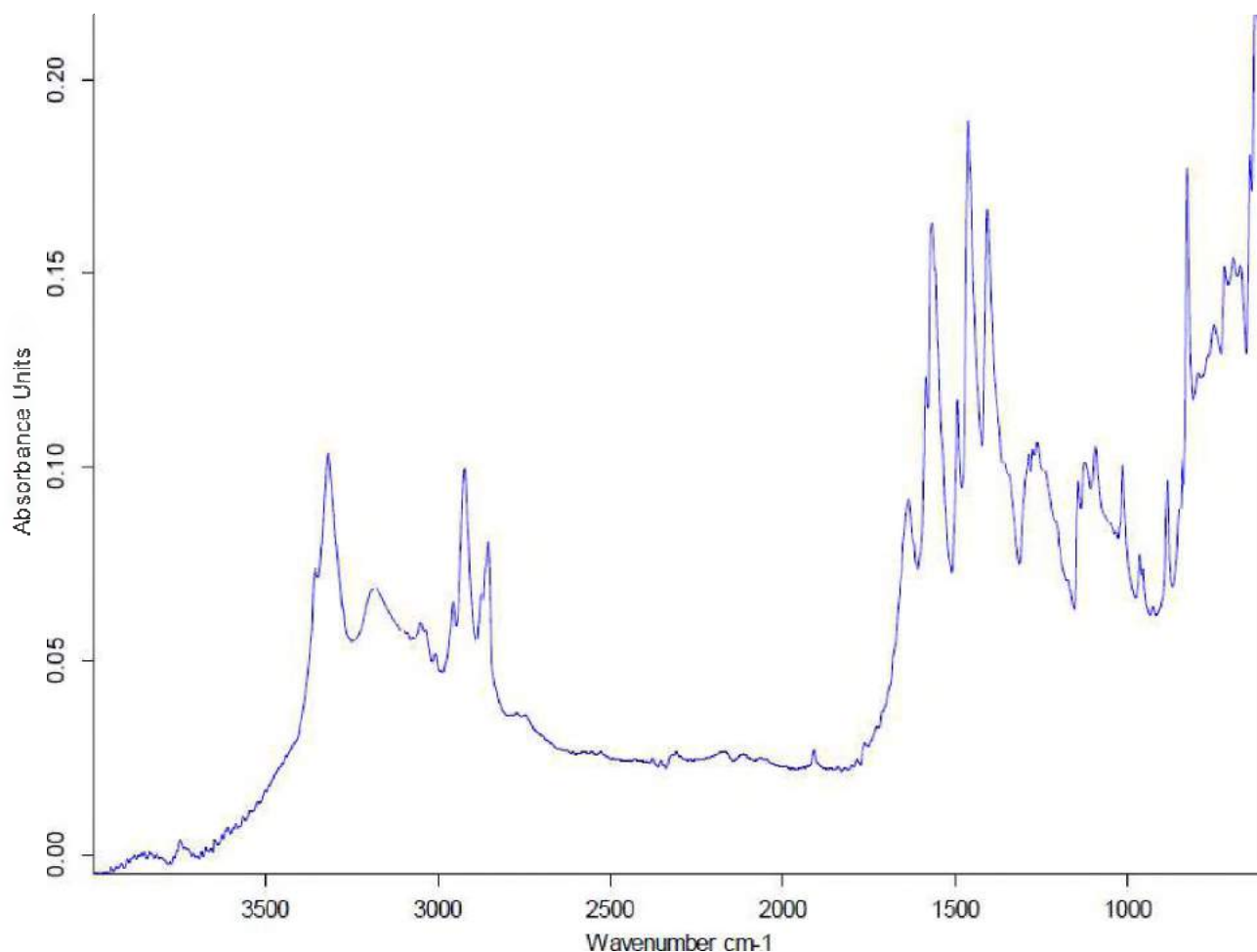


Рис. 2.18. ІЧ-спектр 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (2.46)

В ^1H ЯМР-спектрах 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (2.45, 2.46, рис. 2.19) наявні синглетні сигнали протонів NH_2 групи при 6.72-6.75 м.ч., сигнали протонів тетразолметиленової групи в межах 9.60 м.ч. та 4.75 м.ч. відповідно. Також сполукам 2.45-2.46 характерна наявність мультиплетних сигналів протонів ароматичного кільця піридин-3-аміну при 6.94-7.51 м.ч. Сполука 2.45 має мультиплетні сигнали ароматичного кільця в межах 7.45-7.65 м.ч., а сполука 2.46 має синглетний сигнал метильної групи при 3.43 м.ч. [178-179].

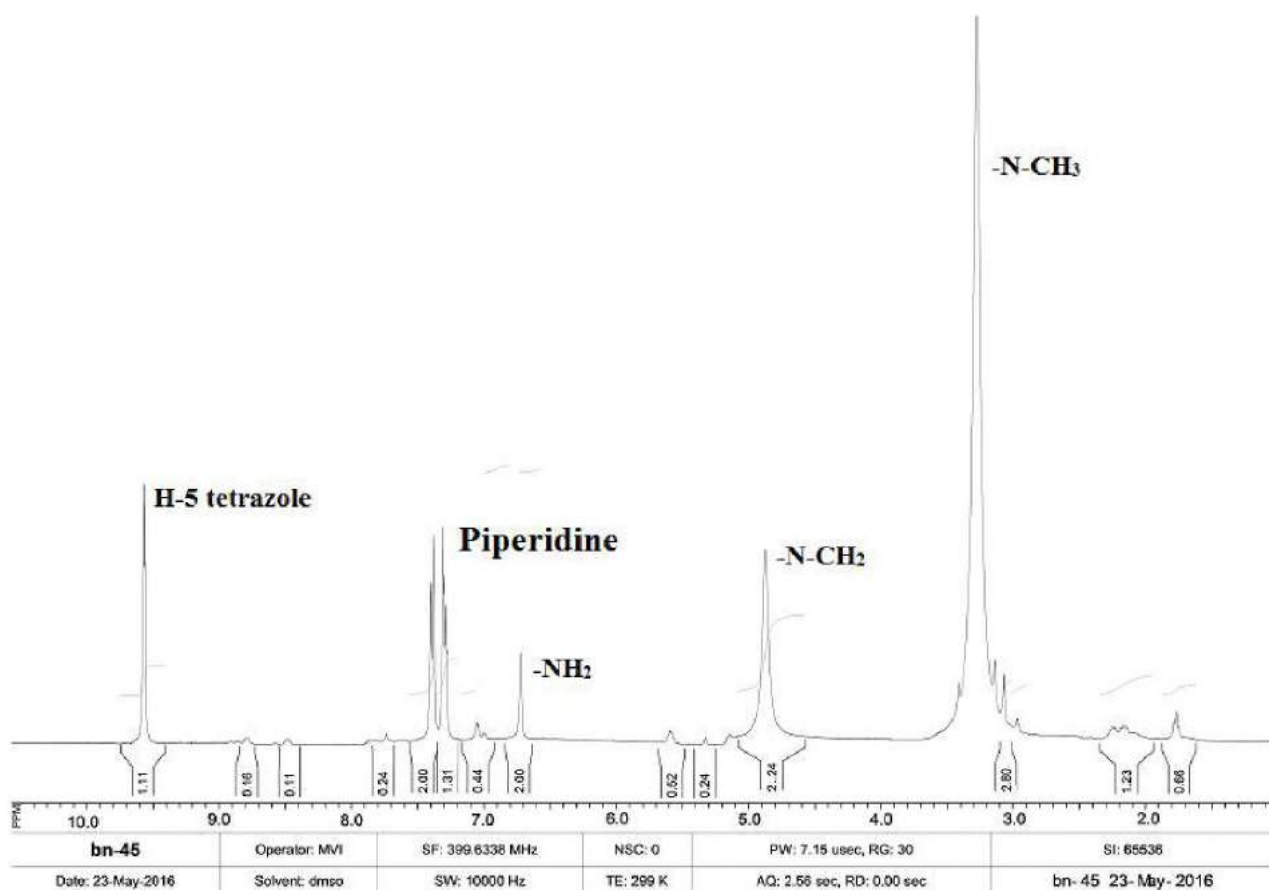


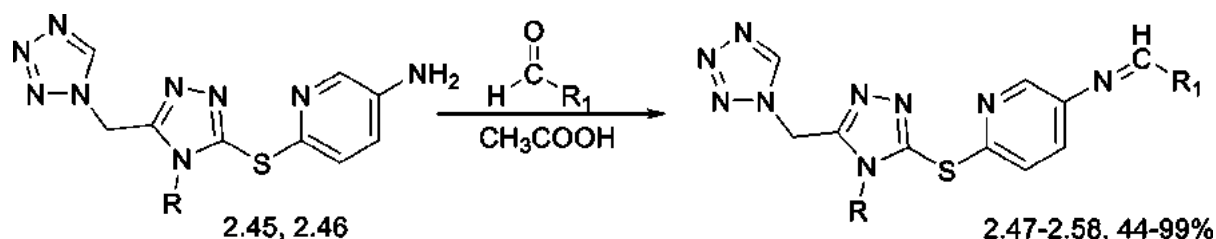
Рис. 2.19. ^1H ЯМР-спектр 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (2.46)

2.7 Дослідження синтетичних та фізико-хімічних властивостей 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів

Дослідження біологічних та фізико-хімічних властивостей похідних 1,2,4-тріазолу – імінів зустрічається не часто [224-225]. Тому нами проведено синтез 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів та вивчено біологічну дію відповідних речовин.

6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни (2.47-2.58) отримують взаємодією 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (2.45, 2.46) із

відповідними альдегідами (30%-вим розчином ацетальдегіду, 2-карбоксібензальдегідом, 3-метоксибензальдегідом, 3-фторбензальдегідом, 4-фторбензальдегідом, 4-хлорбензальдегідом, 4-диметиламінобензальдегідом, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегідом, 2,4-диметоксибензальдегідом, 2-гідрокси-нафтальдегідом) у середовищі кислоти етанової (рис. 2.20).



R = CH₃, C₆H₅; R₁ = CH₃, 3-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 4-OH-2-MeOC₆H₃, 2-COONC₆H₄, 4-(Me)₂NC₆H₄, 2,4-(MeO)₂C₆H₃, 2-OHC₁₀H₆

Рис. 2.20. Схема отримання 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни (2.47-2.58)

Отримані 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни є білі (2.49, 2.53), жовті (2.48, 2.50 - 2.52, 2.55 - 2.58), помаранчеві (2.54) та коричневі (2.47) аморфні речовини, важкорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищують із суміші етанол – вода 2 : 1.

Будову сполук 2.47-2.58 підтверджено використанням комплексу фізико-хімічних методів, серед яких елементний аналіз (дод. А, табл. А. 27), ІЧ-спектрофотометрія (дод. А, табл. А. 28) та ¹H ЯМР-спектрометрія (дод. А, табл. А. 29), а їх індивідуальність – хроматографічно (дод. А, табл. А. 26).

ІЧ-спектри сполук 2.47-2.58 (рис. 2.21) містять смуги коливань групи C=N (в циклі) в межах 1529-1462 см⁻¹, смуги тетразолowego кільця при 1100-1059 см⁻¹, C-S – групи при 690-632 см⁻¹, симетричної та асиметричної смуги CH₂ – груп при 2870-2840 см⁻¹ та 3000-2917 см⁻¹ відповідно.

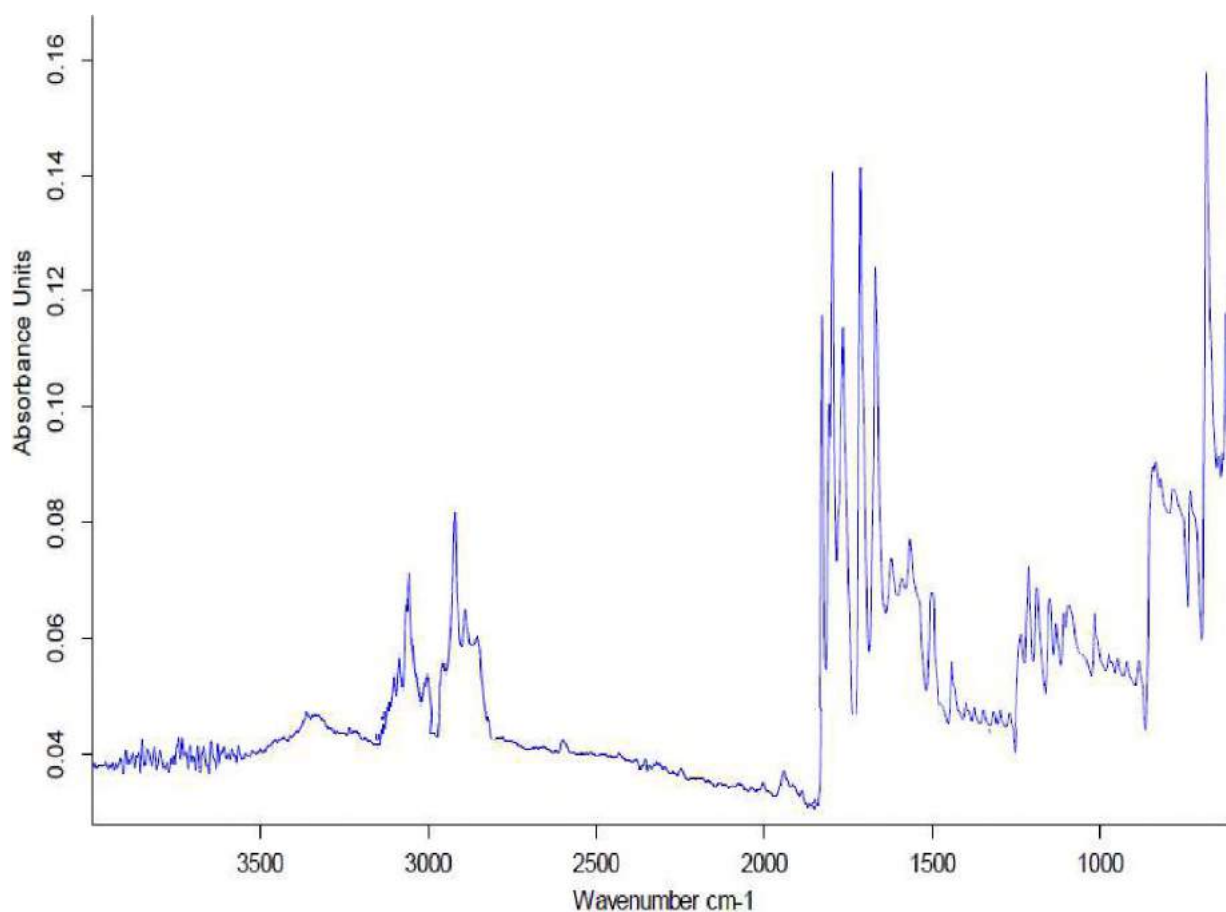


Рис. 2.21. ІЧ-спектр 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)бензіл]метаніміну (2.53)

В ^1H ЯМР-спектрах 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни (2.47-2.58, рис. 2.22) наявні синглетні сигнали протонів тетразолметиленової групи при 9.25-9.60 м.ч. та 4.75-5.80 м.ч., мультиплетні сигнали протонів піперидинового циклу при 7.30-8.20 м.ч. та синглети протонів іміно-групи в межах 8.15-8.80 м.ч. У сполуках 2.47-2.56 наявні синглети метиленових груп при 0.87-3.60 м.ч. Сполуки 2.57-2.58 містять мультиплетні сигнали ароматичних груп при 6.47-8.80 м.ч. Сполуки 2.53 та 2.58 містять сигнал протону карбоксильної групи в межах 13.10-13.45 м.ч., а метаніміни 2.52 та 2.56 проявляють сигнал гідроксильної групи при 9.10-12.74 м.ч. [178-179].

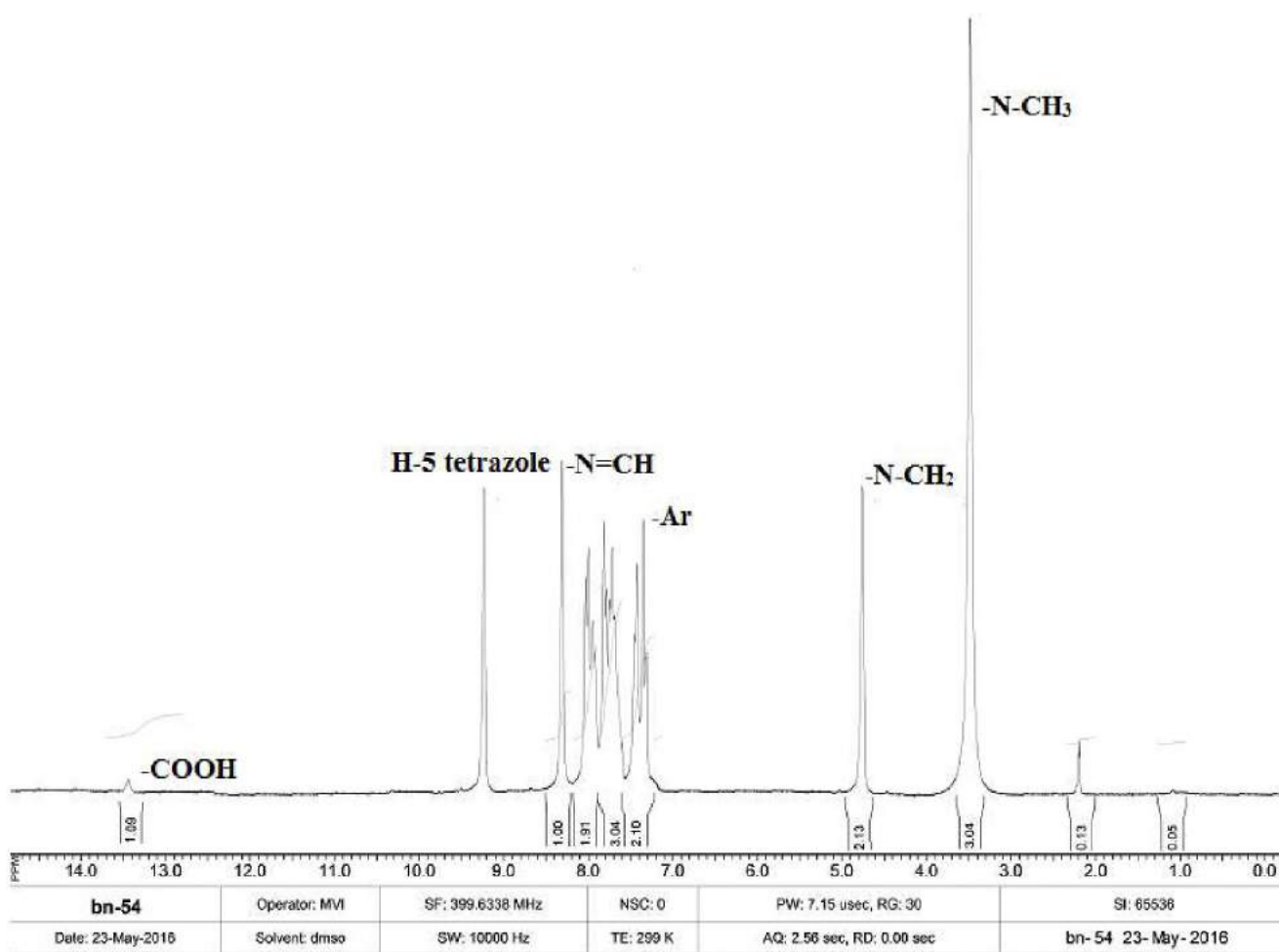


Рис. 2.22. ^1H ЯМР-спектр 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-імінометил]бензойна кислота (2.53)

2.8 Відновлення 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів

З метою дослідження біологічної активності та встановлення залежності «будова-дія» синтезовано похідні 1,2,4-тріазол-3-тіону з 1*H*-тетразолметиленовим замісником в п'ятому положенні та досліджено реакцію відновлення подвійного зв'язку 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміні.

В ході наукової роботи розроблено препаративну методику селективного відновлення подвійного зв'язку аліфатичної іміногрупи $\text{C}=\text{N}$, при цьому отримано сполуки 2.59-2.69. В якості відновлювального агента було обрано

натрій боргідрид, у середовищі диметилформаміду, що дозволяє провести відновлення подвійного зв'язку, навіть за наявності іміногрупи (рис. 2.23) [36].

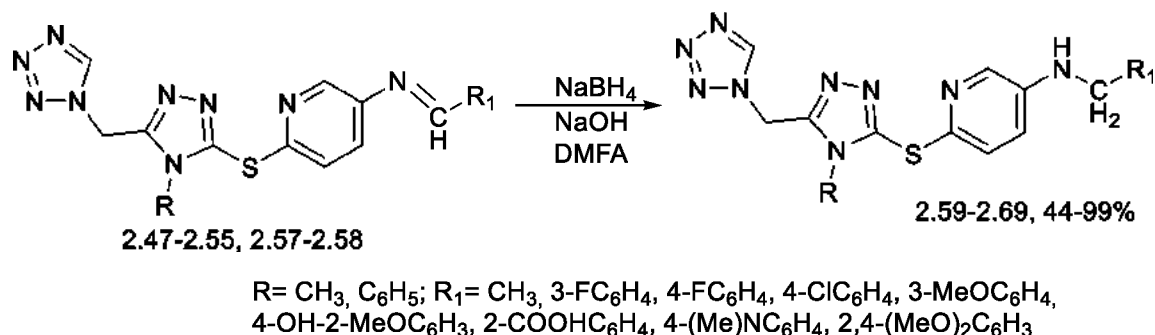


Рис. 2.23. Схема синтезу 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (2.59-2.69)

Отримані 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанаміни (2.59-2.69) є кристалічні речовини білого (2.62, 2.65, 2.68), жовтого (2.66, 2.67), сірого (2.61) або коричневого (2.59, 2.60, 2.63, 2.64, 2.69) кольору, малорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки (2.59-2.69) очищено перекристалізацією із суміші етанол – вода 1 : 1.

Структура сполук 2.59-2.69 підтверджена завдяки елементному аналізу (дод. А, табл. А. 31), ІЧ-спектрофотометрії (дод. А, табл. А. 32) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. А, табл. А. 33), а їх індивідуальність – хроматографічно (дод. А, табл. А. 30).

В ІЧ-спектрах 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (2.59-2.69, рис. 2.24) наявні смуги коливань -C=N – груп у циклі при 1564-1480 см⁻¹, C-S – груп при 695-580 см⁻¹, смуги коливань симетричної CH₂-групи при 2930-2820 см⁻¹, асиметричної CH₂-групи при 3063-2915 см⁻¹, смуги тетразольного кільця в межах 1100-1059 см⁻¹ і найголовніше, присутні смуги коливань вторинного аміду в межах 3400-3240 см⁻¹.

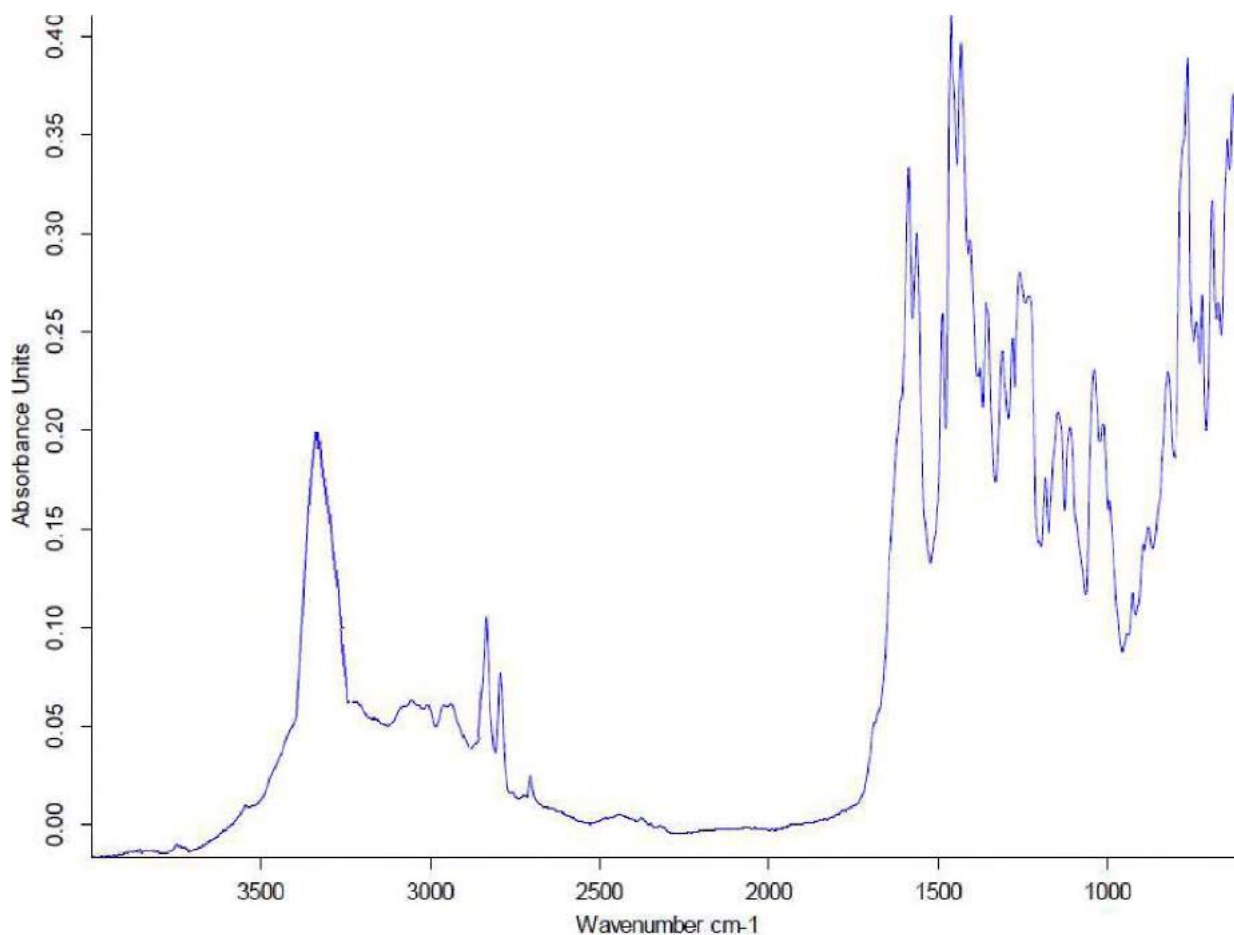


Рис. 2.24. ІЧ-спектр 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-(3-метоксибензил)іпіридин-3-аміну (2.63)

В ^1H ЯМР-спектрах синтезованих 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанамінів (2.59-2.69, рис. 2.25) присутні синглетні сигнали протонів тетразолметиленової групи при 9.25-9.60 м.ч. та 4.75-4.85 м.ч., мультиплетні сигнали протонів ароматичного кільця піридин-3-аміну при 6.94-7.80 м.ч. Найголовніше, що наявні сигнали протону у HN -групі (6.08-6.25 м.ч.). У сполуках 2.59-2.67 наявні синглети протонів метильних радикалів при 1.26-4.10 м.ч. Майже всі піридинаміни, крім 2.59 містять мультиплетні сигнали протонів ароматичного кільця при 6.39-8.05 м.ч. Сполуки 2.65 та 2.69 містять синглети протону карбоксильної групи в межах 12.62-13.01 м.ч., а у піридинаміну 2.64 наявний синглетний сигнал гідроксильної групи при 9.60 м.ч. [178-179].

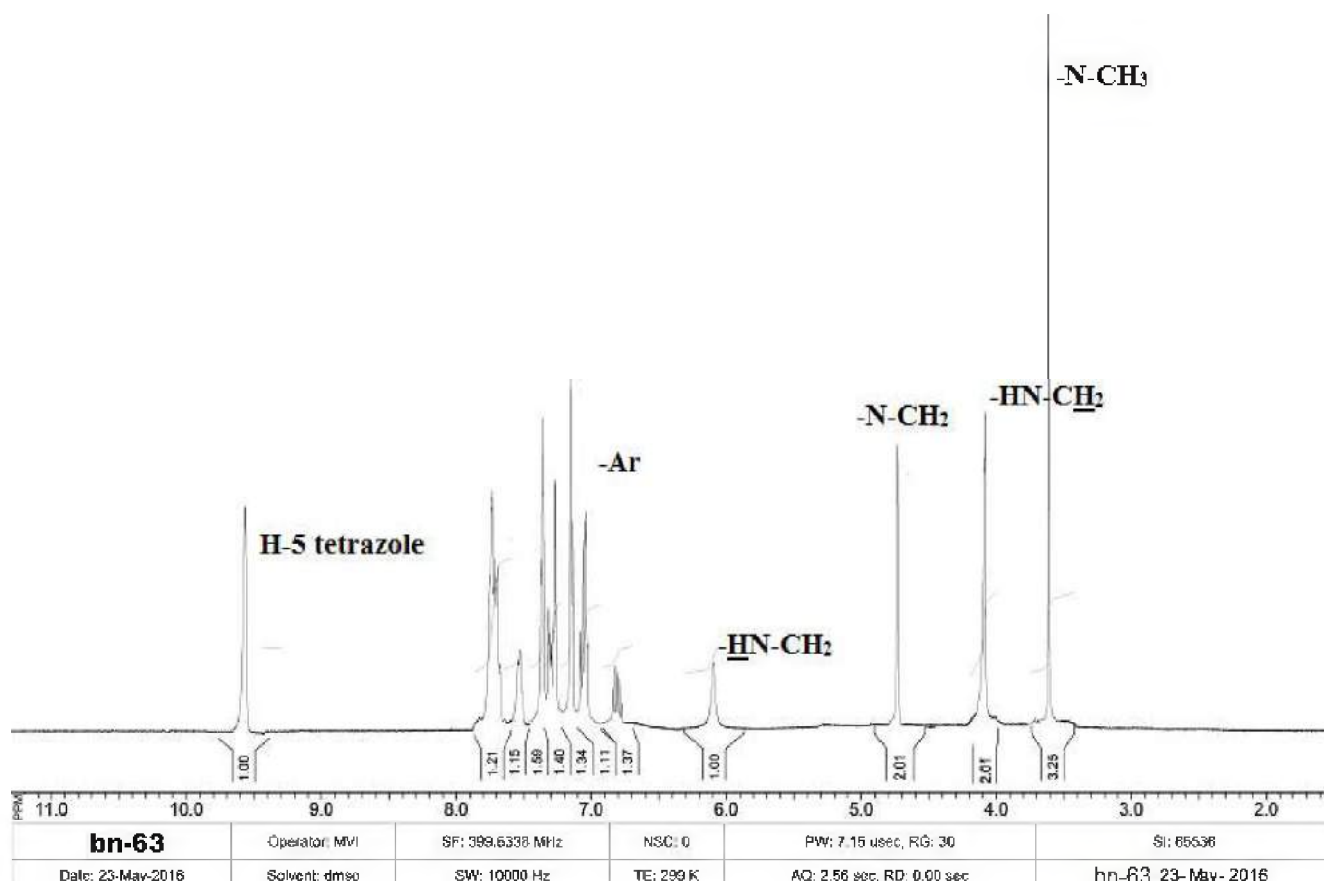


Рис 2.25. ^1H ЯМР-спектр 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-*N*-(4-флуоробензил)піридин-3-аміну (2.60)

2.9 Опис експериментів

Назви всіх сполук наведено згідно номенклатури IUPAC (1979 рік) і рекомендацій IUPAC (1993 рік) [226-227].

Фізико-хімічні властивості синтезованих сполук вивчено згідно методів, які наведені у Державній Фармакопеї України (ДФУ, вид. 1). Температура плавлення визначена капілярним способом (2.2.14) на приладі ПТП (М) [228-229].

Елементний склад синтезованих сполук встановлено на елементному аналізаторі ELEMENTAR vario EL cube (Elementar Vario, Німеччина) (стандарт – сульфаніламід).

Для синтезу нових сполук використано розчинники з аналітичною класифікацією «хімічно чисті».

ІЧ-спектри синтезованих сполук були записані у таблетках калію броміду (концентрація речовини 1%) на спектрофотометрі Specord 200 (Specord, Німеччина) в ділянці $4000\text{-}500\text{ см}^{-1}$ (умови сканування: щільова програма 3.0, постійна часу – $\tau=3\text{ с}$, час сканування 33 хв.). Таблетки приготували спільним розтиранням 200 мг калію броміду і 2 мг досліджуваної сполуки з наступним пресуванням.

^1H ЯМР-спектри реєстрували на спектрофотометрі ядерного магнітного резонансу “Varian VXR-300” (Varian, США), розчинник DMSO-D_6 , на внутрішній стандарт – тетраметилсилан і розшифровували за допомогою комп’ютерної програми ADVASP 143 [178-179].

Хромато-мас-спектрометричні дослідження проведені з використанням приладу LC MS (Agilent Technologies, США): Agilent 1260 Infinity HPLC System (Degasser, Binary Pump, Autosampler, Thermostat Column Compartment, DAD); Agilent single-quadrupole mass spectrometer 6120 with electrospray ion-source (ESI); OpenLAB CDS Software. Вивчення ВЕРХ-МС було проведено у таких умовах: 1) Binary gradient. А: H_2O (HCOOH 0,1%), В: CH_3CN (HCOOH 0,1%); 2) Column. Zorbax SB-C18, 30 mm x 4.6 mm, 1.8 μm ; 3) Column temperature: 25 °C; 4) DAD: 210, 254, 280 nm; 5) Ion Source: API-ES; 6) Scan. Mass Range: 160-500; 7) Fragmentor: 10V; 8) Positive polarity.

Бутиловий естер 2-(1H-тетразол-1-іл)етанової кислоти (2.2). Суміш 1,0 моль 1H-тетразол-1-етанової кислоти (2.1), 500 мл спирту бутилового і 15 мл концентрованої кислоти сульфатної кип’яють протягом 24 годин, розчинник випаровують. Залишок нейтралізують розчином натрій гідрокарбонату, отримують жовту аморфну речовину, не розчинну у воді та розчинах лугів, розчинну в органічних розчинниках.

Гідразид 2-(1H-тетразол-1-іл)етанової кислоти (2.3). Суміш 0,7 моль бутилового естеру 2-(1H-тетразол-1-іл)етанової кислоти (2.2), 2 моль гідразин гідрату у вигляді розчину в 150 мл пропанолу кип’яють 6 годин. Розчинник

випаровують. Отримують білу кристалічну речовину, розчинну в розчинах мінеральних кислот, лугів та органічних розчинниках, майже не розчинну у воді.

2-(2-(1H-тетразол-1-іл)ацето)гідразин-1-карботіоамід (2.4). До суміші 0,6 моль гідразиду *2-(1H-тетразол-1-іл)етанової* кислоти (2.3) додають 2 моль кислоти хлоридної та розчин 2 моль амоній тіоціанату у 130 мл води, суміш кип'ятять 6 годин. Осад білого кольору, відфільтровують і висушують. Отримують 72,7% *2-(2-(1H-тетразол-1-іл)ацето)гідразин-1-карботіоаміду* (2.4).

Знайдено, %: С 22,10; Н 3,23; N 45,18; S 14,78. $C_4H_7N_7O_2S$.

Обчислено, %: С 22,12; Н 3,25; N 45,14; S 14,76.

2-(2-(1H-тетразол-1-іл)ацетил)-N-метил(феніл)гідразин-1-карботіоаміди (2.5, 2.6). До розчину 1 моль гідразиду *2-(1H-тетразол-1-іл)етанової* кислоти (2.3) в 150 мл 1,4-діоксану додають 1 моль метил- або фенілізотіоціанату відповідно, отримані суміші залишають на 24 год., осад відфільтровують. Отримують 52,0% *2-(2-(1H-тетразол-1-іл)ацетил)-N-метилгідразин-1-карботіоаміду* (2.5) та 92,5% *2-(2-(1H-тетразол-1-іл)ацетил)-N-фенілгідразин-1-карботіоаміду* (2.6).

5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7-2.9, дод. А, табл. А. 1). В колбу зі зворотнім холодильником завантажують 1 моль відповідного гідразінокарботіоаміду (2.4-2.6) та 2 моль розчину натрій гідроксиду у 250 мл води дистильованої. Суміш кип'ятять 2 години до повного розчинення осаду, охолоджують до 60 °С, нейтралізують концентрованою кислотою етановою, осад тіонів (сполуки 2.7-2.9) відфільтровують.

2-[[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18, дод. А, табл. А. 5). Суміш 0,03 моль *5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-1,2,4-тріазол-3-тіону* (2.7-2.9) та 0,03 моль розчину натрій гідроксиду в 50 мл пропанолу, нагрівають до повного розчинення тіону, до реакційної суміші додають 0,03 моль відповідного галогенонітрилу (хлорацетонітрилу, 3-хлорпропаннітрилу, 2-(хлорметил)бензонітрилу, 3-(хлорметил)бензонітрилу чи 4-(хлорметил)бензонітрилу),

нагрівають до нейтрального середовища. Первинний осад утвореного натрій хлориду відфільтровують. Після повного охолодження утворені осад *2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів* (2.10-2.18) відфільтровують, промивають диетиловим ефіром і висушують.

2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанові (пропанові) та 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойні кислоти (2.19-2.24, дод. А, табл. А. 9).

Спосіб А (2.19-2.20, 2.22-2.24). До 0,1 моль *2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилу* (2.12, 2.14, 2.16-2.18) додають 240 мл кислоти хлоридної, реакційну суміш час від часу збовтують до утворення розчину і залишають при кімнатній температурі п'ять діб. Розчин виливають в 1 л води та екстрагують ефіром: спочатку порцією в 200 мл, потім трьома порціями по 125 мл. Ефір відганяють на паровій бані. Отримані речовини не розчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках, розчинах лугів і мінеральних кислотах. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізовані з етанолу.

Спосіб Б (2.20, 2.22-2.23). Суміш 0,1 моль *2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилу* (2.14, 2.16, 2.18) і 40 мл 70% кислоти сульфатної нагрівають із зворотним холодильником до початку кипіння, після чого реакція протікає далі, не вимагаючи нагрівання ззовні. Після охолодження випадають продукти реакції у вигляді кристалічної маси. Суміш обережно промивають водою, осад відфільтровують. Для аналізу синтезовані сполуки перекристалізовують з етанолу.

Спосіб В (2.21-2.24). У круглодонній колбі зі зворотним холодильником кип'ятять суміш 1 моль *2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилу* (2.15-2.18) з 2 молями 25% водного розчину натрій гідроксиду до припинення виділення амоніаку (4-10 год). Для того, щоб запобігти кристалізації нітрилів, додають 80 мл спирту етилового, який після завершення реакції відганяють. Водний розчин при охолодженні

підкислюють 20% кислотою сульфатною. Кислоти, що випали, відфільтровують, промивають водою та перекристалізовані з етанолу.

Калієва та натрієві солі 2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.25-2.27, дод. А, табл. А. 14). Розчин 0,04 моль відповідної 2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової (2.20) або 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойної кислоти (2.22; 2.24) і 0,04 моль водного розчину калій або натрій гідроксиду випаровують.

Купрум (II), цинк (II) та ферум (II) 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоати (2.28–2.30, дод. А, табл. А. 14). До розчину 0,02 моль натрій 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоату (2.26) в 25 мл води додають розчин відповідно 0,01 моль купрум (II), цинк (II) або ферум (II) сульфату в 25 мл води, осаді продуктів реакції відфільтровують.

Солі 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот з органічними основами (2.31, 2.32, дод. А, табл. А. 14). Суміш 0,01 моль 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойної кислоти (2.24), 50 мл етанолу та 0,01 моль відповідної органічної основи (метиламін, диетиламін) нагрівають до утворення розчину, фільтрують, розчинник випаровують.

Алкіл-2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан (пропан, бенз)їмідати (2.33-2.44, дод. А, табл. А. 18). У колбу Бунзена, на бічну трубку якої одягнена хлоркальцієва трубка, поміщають розчини 0,01 моль відповідного 2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)нітрилу (2.12, 2.14-2.18) в 15 мл хлороформу і 25 мл відповідного абсолютного спирту (метанолу, пропанолу, бутанолу або октанолу). Колбу закривають пробкою, через яку до дна проходить скляна трубка, що з'єднується з осушувальними стаканами. Суміш охолоджують в ексикаторі до температури -5°C , і через неї пропускають ток гідроген хлориду,

приріст якого зрештою становить 2 моля на 1 моль відповідного 2-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилу (2.12, 2.14-2.18). Після закінчення насичення гідроген хлоридом реакційну суміш залишають в холодильній камері при температурі 0 °С. На другу добу випадають кристали світло-коричневого кольору, розчинні в органічних розчинниках і малорозчинні у воді. Речовини промивають диетиловим ефіром, висушують.

6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни (2.45, 2.46, дод. А, табл. А. 22). В круглодонну колбу завантажують 0,25 моль 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.8, 2.9), 0,25 моль розчину гідроксиду натрію та 5-аміно-2-хлорпіридину у 1,2 мольному надлишку, розчинник – пропанол, каталізатор – мідь. Реакційну суміш кип'ятять протягом 10 годин до нейтрального середовища.

6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни. (2.47-2.58, дод. А, табл. А. 26). До розчину 0,01 моль *6*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміну (2.45, 2.46) в 30 мл концентрованої кислоти етанової додають 0,01 моль відповідного альдегіду (30%-вий розчин ацетальдегіду, 2-карбоксибензальдегіду, 3-метоксибензальдегіду, 3-фторбензальдегіду, 4-фторбензальдегіду, 4-хлорбензальдегіду, 4-диметиламінобензальдегіду, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегіду, 2,4-диметоксибензальдегіду, 2-гідроксинафтальдегіду). Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 6 год, осад синтезованих сполук (2.47-2.58) відфільтровують, промивають ефіром і висушують.

6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-(алкіл-, арил)піридин-3-аміни (2.59-2.69, дод. А, табл. А. 30). До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл диметилформаміду додають 0,01 моль *6*-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміну (2.47-2.55; 2.57-2.58), після чого по краплях протягом 1 години додають розчин 0,02 моль натрій боргідриду в 15 мл води, не

допускаючи розігрівання реакційної суміші вище 35 °С. Суміш залишають при кімнатній температурі на 24 години, нейтралізують кислотою етановою, додають 70 мл води, осад відфільтровують.

За матеріалами, що наведені в даному розділі, опубліковано 12 робіт [173-177, 199, 200, 212, 219-220, 224-225].

ВИСНОВКИ

1. Розроблено нескладні у виконанні, препаративні методики синтезу, завдяки яким отримані 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони.

2. Досліджено реакцію отримання 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів, що дало змогу в подальшому значно розширити спектр різноманітних біологічноактивних класів сполук похідних 1,2,4-тріазолу.

3. Розроблено три способи синтезу 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот: кислотним та лужним гідролізом. Кислотний гідроліз, а саме із використанням кислоти сульфатної, рекомендовано як препаративний метод отримання кислот.

4. Синтезовано ряд солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот з органічними та неорганічними катіонами.

5. На основі отриманих 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів проведено синтез алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів, серед яких визначено речовини, що проявляють гіпоглікемічну дію.

6. Для розширення спектру пошуку біологічно активних сполук, похідних 1,2,4-тріазолу в молекулу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів введено амінопіридиновий фрагмент, що дозволило отримати 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни, які в

подальшому при додаванні альдегідів перетворені на 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни, які піддавалися селективному відновленню подвійного зв'язку.

РОЗДІЛ 3

СТВОРЕННЯ, МОДИФІКАЦІЯ, ДОСЛІДЖЕННЯ ФІЗИКО-ХІМІЧНИХ
ВЛАСТИВОСТЕЙ ПОХІДНИХ 5-(1*H*-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4*H*-3-АМІНО-
1,2,4-ТРИАЗОЛУ3.1 Створення, будова та фізико-хімічні властивості 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну

Похідні 3-тіо-1,2,4-тріазолу проявляють різну біологічну активність, що стало предметом багатой кількості статей і патентів. Але значно менше публікацій присвячено 3-аміно- та 5-аміно-похідним 1,2,4-тріазолу. Похідні 3-аміно- та 5-аміно-1,2,4-тріазолу представляють інтерес в якості вихідних сполук для отримання різноманітних лікарських засобів, пестицидів, барвників і полімерів. Так, 5-аміно-1,2,4-тріазол-3-карбонова кислота використовується в промисловому виробництві противірусного препарату «Рибавирин» і водорозчинних азобарвників [230]. Саме тому синтез нових похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазолу може призвести до виявлення нової біологічної активності та в подальшому відкриттю нових вітчизняних лікарських засобів.

Сполуку 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазол було синтезовано вперше [231]. Синтез проведено завдяки дії аміногуанідину гідрохлориду на 1*H*-тетразол-1-етанову кислоту у водному середовищі (рис. 3.1). Було б доцільним наголосити, що дана реакція краще відбувається у сильно лужному середовищі, тому після одногодинного кип'ятіння суміші додавали розчин натрій гідроксиду рН = 11-12. Вихідну речовину кип'ятять протягом 2 годин, після чого залишають охолоджуватись за кімнатної температури. В подальшому синтезовану суміш нейтралізують, відфільтровують та висушують (рис. 3.1).

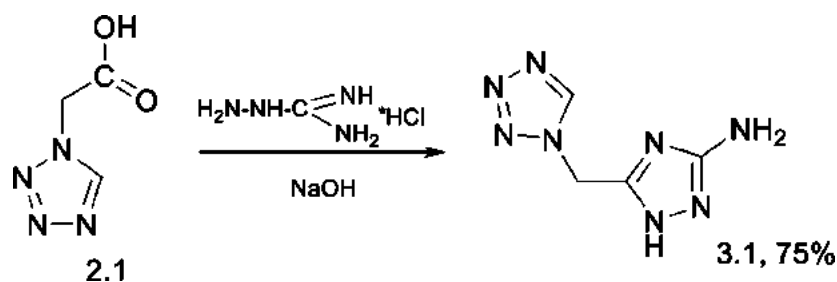


Рис. 3.1. Схема синтезу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1)

Будову синтезованої сполуки (3.1) підтвердили елементним аналізом (дод. Б, табл. Б. 2), ІЧ-спектрофотометрією (дод. Б, табл. Б. 3, рис. 3.2) та ^1H ЯМР-спектрометрією (дод. Б, табл. Б. 4, рис. 3.3), а індивідуальність – ВЕРХ-МС (дод. Б, табл. Б. 1).

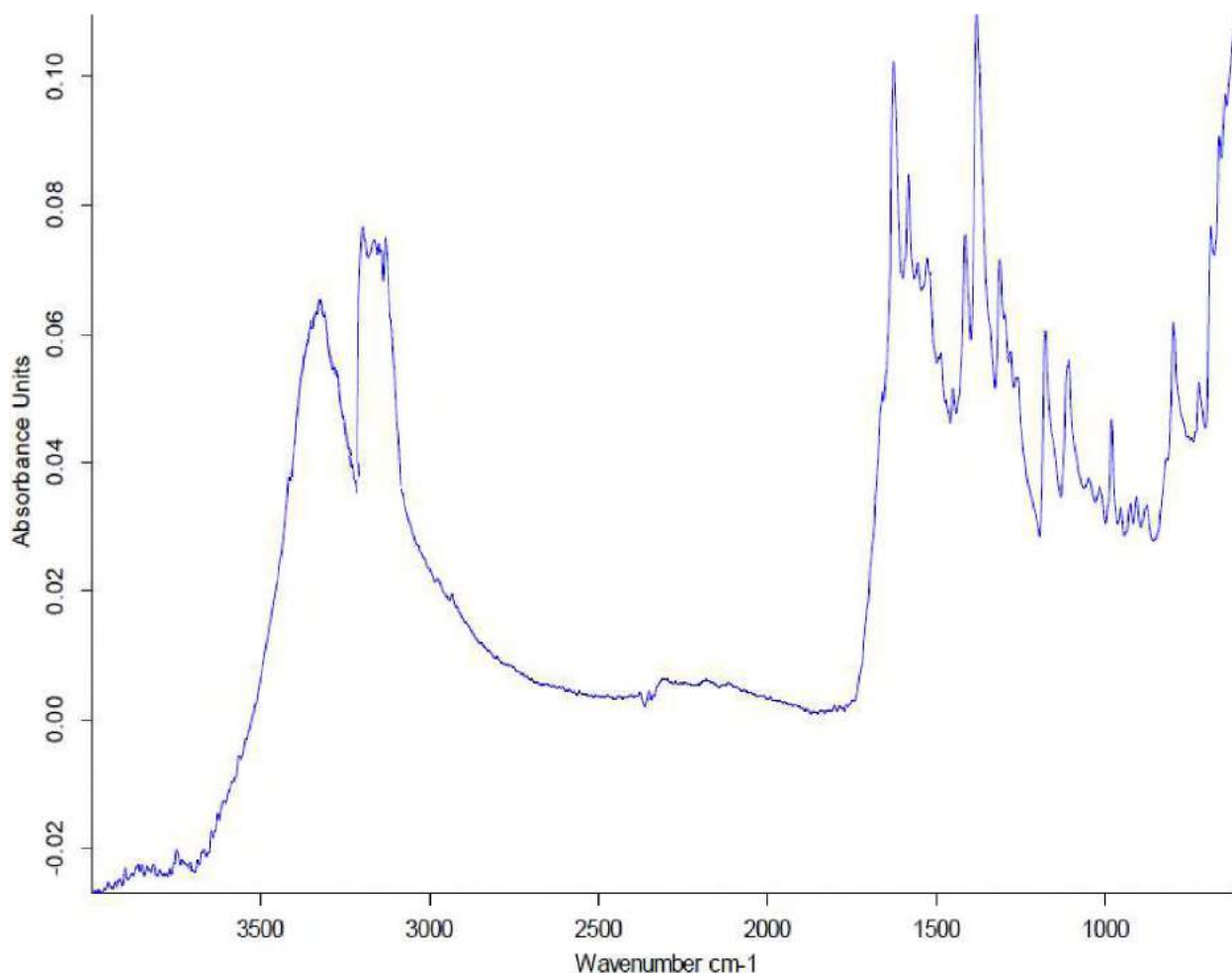


Рис. 3.2. ІЧ-спектр 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1)

В ІЧ-спектрах 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1, рис. 3.2) присутні смуги коливань -C=N – груп у циклі та тетразолового циклу при 1621 см^{-1} і при 1580 см^{-1} відповідно. Найголовніше, що присутні смуги коливань -C=NH та -NH_2 – груп відповідно при 3200 см^{-1} та 3380 см^{-1} , що підтверджує наявність аміногрупи [178-179].

^1H ЯМР-спектри сполуки 3.1 (дод. Б, табл. Б. 4) містять синглетні сигнали протону положення 5 тетразольного циклу при 9.60 м.ч., а також сигнал протону метиленової групи при 4.75 м.ч. Найголовніше, присутній синглет групи NH_2 при 5.58 м.ч. (рис. 3.3)

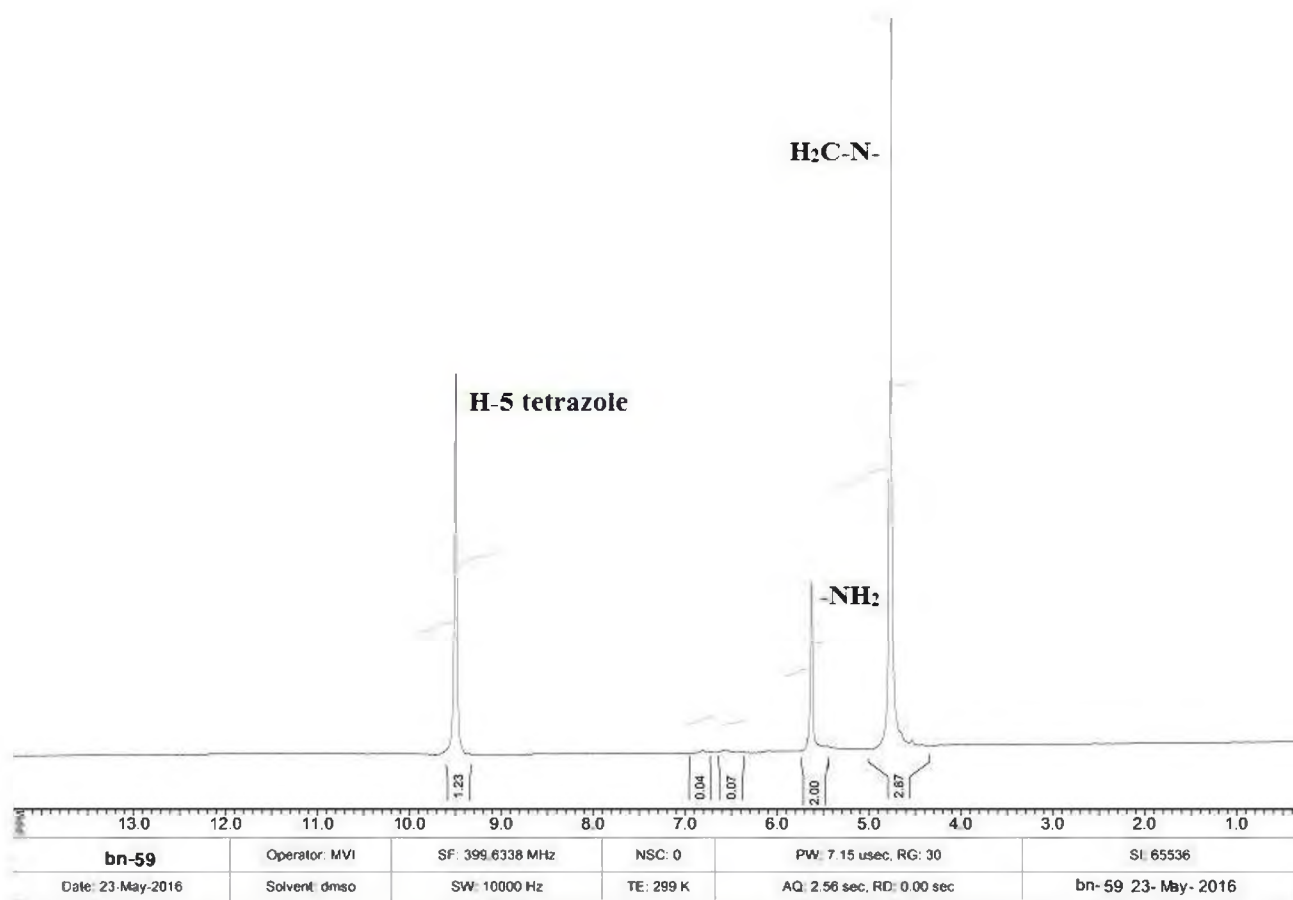


Рис. 3.3. ^1H ЯМР-спектр 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1)

Синтезована сполука 3.1 є біла кристалічна речовина, розчинна у воді, неорганічних та органічних розчинниках. Для аналізу сполуку очищують перекристалізацією із суміші етанол - вода 1 : 1.

3.2 Створення, будова та фізико-хімічні властивості 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів

Для досягнення мети наукової роботи: збільшення спектру біологічних речовин в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-аміно-1,2,4-тріазолу, наступними були синтезовані 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміні.

Для синтезу імінів (3.2–3.13, рис. 3.4) в якості вихідної речовини використали 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1,2,4-тріазол-3-амін (3.1) та відповідні альдегіди (50%-вий водний розчин формальдегіду, 30%-вий водний розчин ацетальдегіду, бензальдегід, 2-карбоксибензальдегід, 3-фторбензальдегід, 3-нітробензальдегід, 4-хлорбензальдегід, 4-метоксибензальдегід, 4-диметиламінобензальдегід, 3,4-диметоксибензальдегід, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегід, 5-нітрофуран-2-карбальдегід). Реакцію проводили за кімнатної температури, як середовище для синтезу використовували кислоту етанову (рис. 3.4). Отримані речовини важкорозчинні у воді, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищують з суміші етанол - вода 2 : 1.

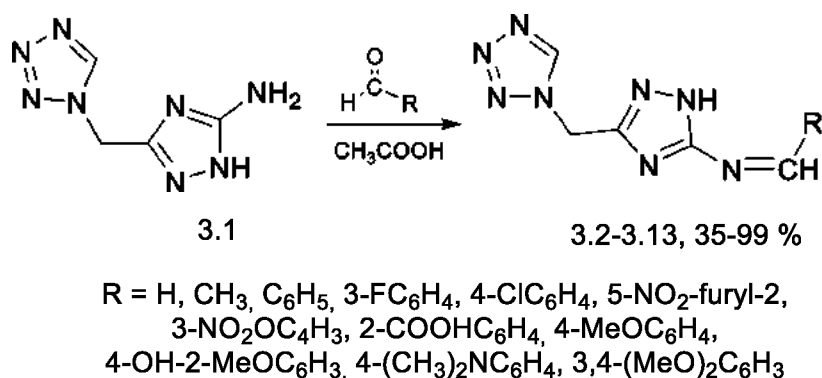


Рис. 3.4. Схема синтезу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2–3.13)

Структуру синтезованих сполук (3.2–3.13) підтверджено завдяки елементному аналізу (дод. Б, табл. Б. 6), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б.

7) та ^1H ЯМР-спектронетрії (дод. Б, табл. Б. 8), а індивідуальність – хроматографічно (дод. Б, табл. Б. 5).

В ІЧ-спектрах 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2–3.13, рис. 3.5) присутні смуги коливань: -C=N – груп у циклі при 1512–1480 cm^{-1} , тетразолового кільця при 1100-1059 cm^{-1} , симетричної CH_2 – групи при 2930–2830 cm^{-1} , асиметричної CH_2 – групи при 2980-2900 cm^{-1} . Потрібно зробити наголос, що присутні смуги коливань –C=NH при 3398-3200 cm^{-1} [178].

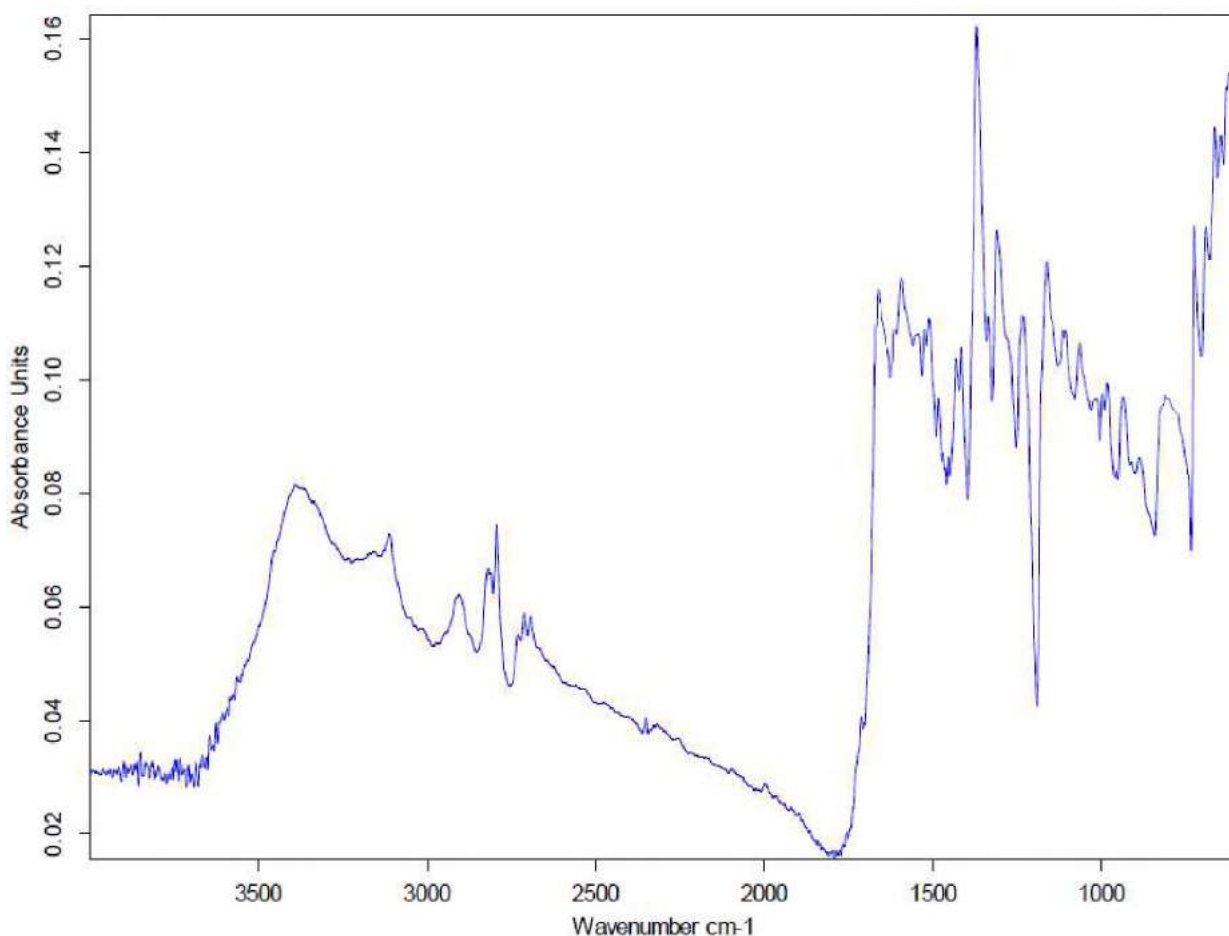


Рис. 3.5. ІЧ-спектр 4-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)імінометил)-*N,N*-диметиланіліну (3.12)

^1H ЯМР спектри 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2–3.13) мають сигнали протонів тетразолметиленових груп в межах 9.60-9.75 м.ч. та 4.60-4.85 м.ч. та синглетні сигнали протону в групі N=CH при 4.15-9.60 м.ч. У сполукх 3.4-3.13 наявні

мультиплетні сигнали протонів в межах 6.50-8.05 м.ч., що свідчить про наявність ароматичного кільця. Іміни 3.3, 3.10-3.13 містять метильні групи, це добре показують синглетні сигнали протонів в межах 0.87-3.85 м.ч. Сполуки 3.9 та 3.11 відрізняються наявністю протонів карбоксильної (13.35 м.ч.) та гідроксильної (9.25 м.ч.) груп відповідно [178-179].

3.3 Синтез, модифікація та будова 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етанімінів

На наступному етапі було здійснено синтез 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етанімінів.

Для отримання 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етанімінів (3.14-3.18), як вихідну речовину було використано 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін (сполука 3.1, рис. 3.6) та відповідні кетони (ацетон, бромацетон, 4-аміноацетофенон, 4-фторацетофенон, 4-метоксиацетофенон). Реакція проходила за кімнатної температури. Середовищем для синтезу виступала кислота етанова (рис. 3.6).

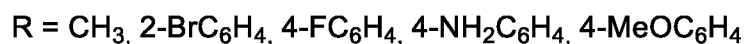
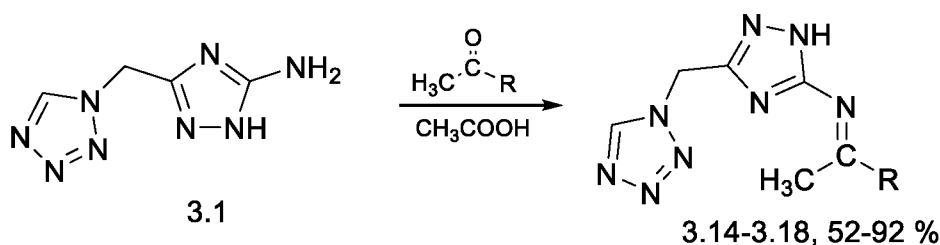


Рис. 3.6. Схема синтезу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етанімінів (3.14-3.18)

Синтезовані етаніміни (3.14-3.18) є кристалічні речовини білого (3.14, 3.17, 3.18) та жовтого (3.15, 3.16) кольору. 5-(1*H*-Тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етаніміни важкорозчинні у воді, розчинні в органічних

розчинниках. Для подальшого аналізу сполуки очищені перекристалізацією із суміші етанол – вода 2 : 1.

Будову сполук 3.14-3.18 підтверджено елементним аналізом (дод. Б, табл. Б. 10), ІЧ-спектрофотометрією (дод. Б, табл. Б. 11) та ^1H ЯМР-спектрометрією (дод. Б, табл. Б. 12), а індивідуальність – хроматографічним методом (дод. Б, табл. Б. 9).

В ІЧ-спектрах (рис. 3.7) синтезованих етанімінів (3.14-3.18) присутні смуги коливань $-\text{C}=\text{N}$ – груп у циклі при $1506\text{-}1480\text{ cm}^{-1}$, тетразолового циклу при $1100\text{-}1059\text{ cm}^{-1}$, симетричної CH_2 – групи при $2940\text{-}2917\text{ cm}^{-1}$, асиметричної CH_2 – групи при $2870\text{-}2850\text{ cm}^{-1}$. Потрібно зробити наголос, що присутні смуги коливань $-\text{C}=\text{N}$ при $3350\text{ - }3200\text{ cm}^{-1}$ [178-179].

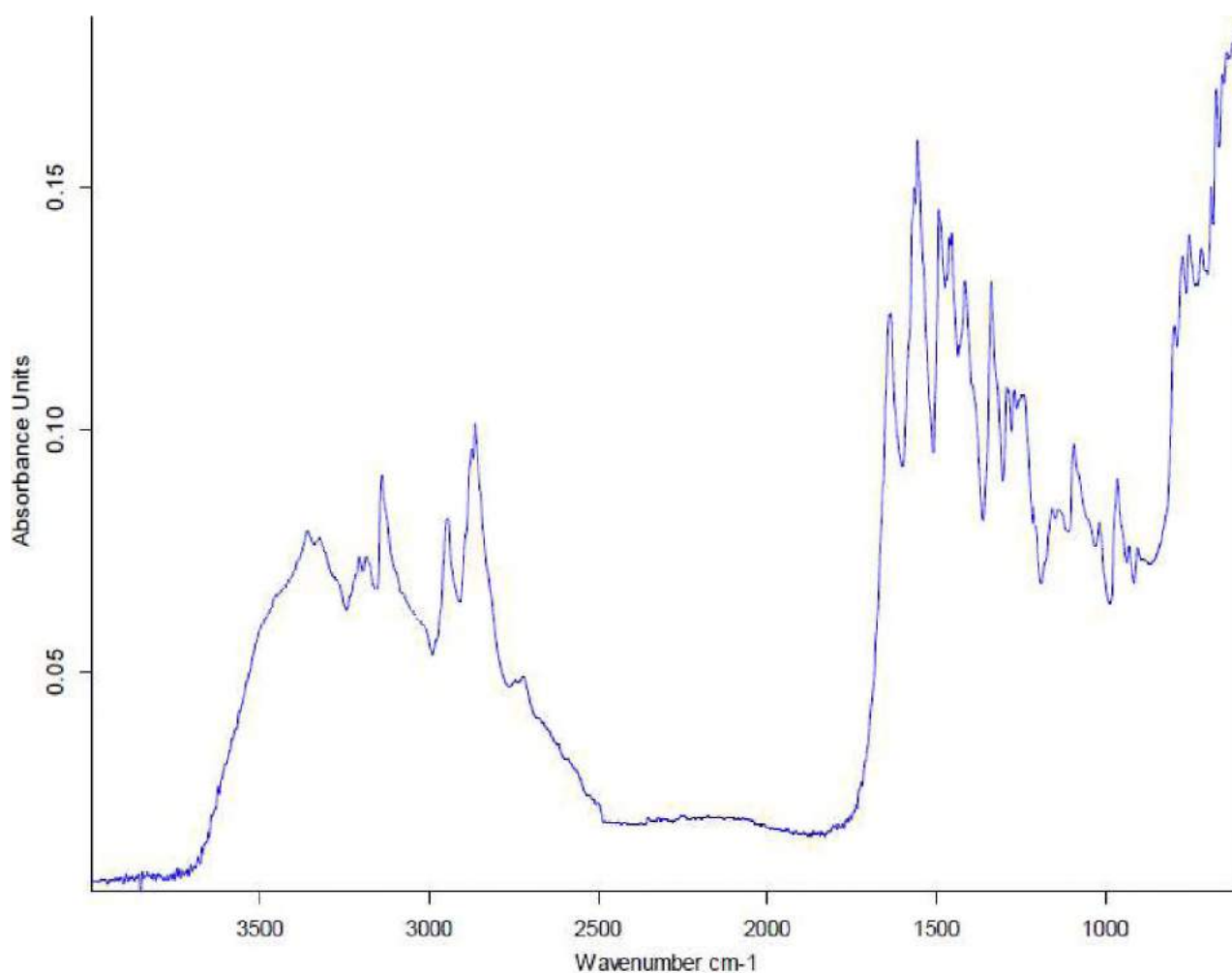


Рис. 3.7. ІЧ-спектр 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-метилетаніміну (3.14)

У ^1H ЯМР-спектрах 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етанімінів (3.14-3.18, рис. 3.8) присутні синглети протонів тетразолметиленового замісника при 9.25-9.40 м.ч. та 4.73-4.78 м.ч. Присутні сигнали протонів метильних груп при 1.75-3.80 м.ч. Деякі сполуки 3.15, 3.17 та 3.18 містять ароматичне кільце, що показано в мультиплетних сигналах в межах 6.80-7.90 м.ч. Сполука 3.17 містить сигнал протонів групи NH_2 при 5.50 м.ч.

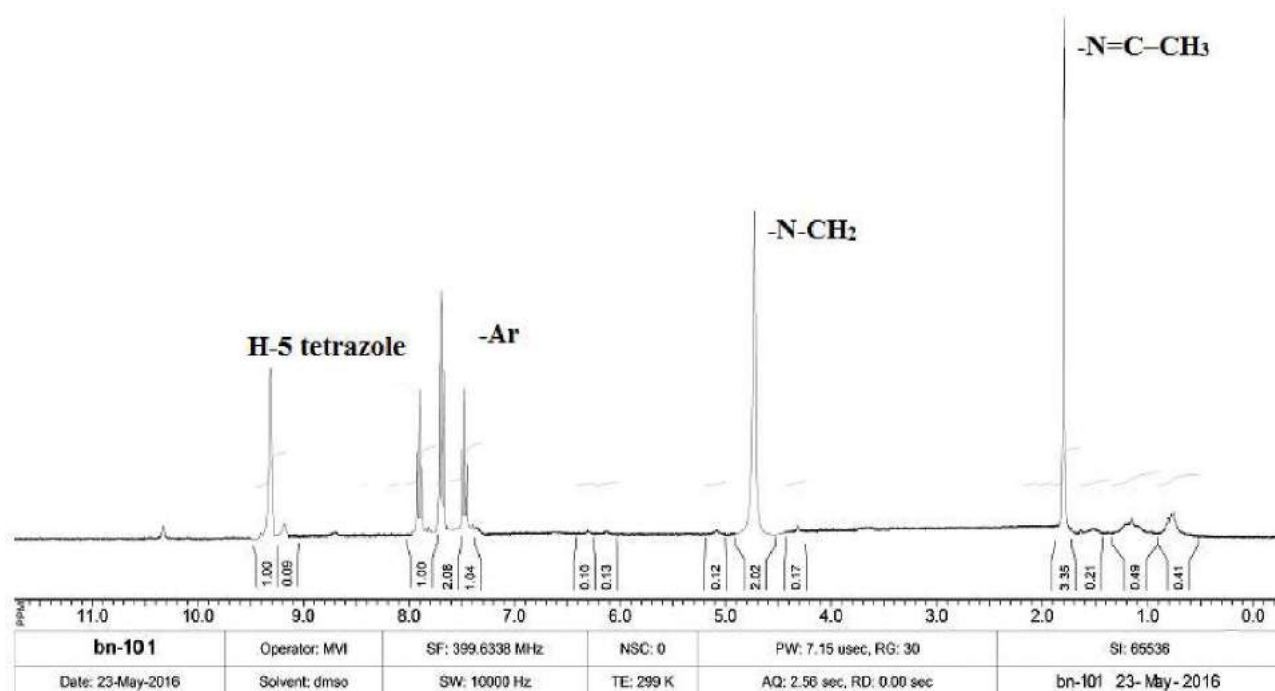


Рис. 3.8. ^1H ЯМР-спектр 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(2-бромофеніл)-етаніміну (3.15)

3.4 Відновлення 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та встановлення їх фізико-хімічних властивостей

З метою посилення фармакологічної активності амінопохідних 1,2,4-тріазолів нами було проведено реакцію відновлення подвійного зв'язку у 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2–3.13).

Встановлено, що відновлення синтезованих сполук 3.2–3.13 призводить до утворення 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19-3.28). В ході проведення реакції селективного відновлення подвійного аліфатичного зв'язку C=NH– групи отримано сполуки (3.19–3.28) з досить високими виходами. В якості відновлюваного агенту використано натрій боргідрид, у середовищі диметилформаміду (рис. 3.9) [232-233].

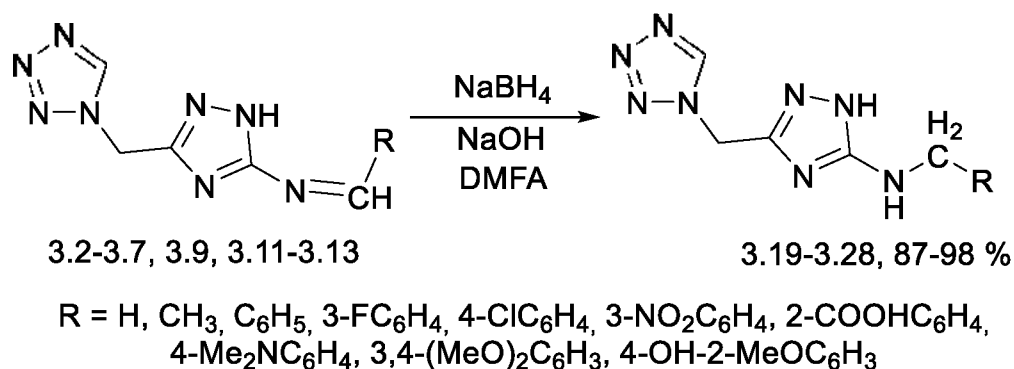


Рис. 3.9. Схема синтезу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19–3.28)

Отримані 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанаміни (3.19–3.28) малорозчинні у воді та водних розчинах лугів, розчинні в органічних розчинниках. Для аналізу сполуки очищують перекристалізацією із суміші етанол – вода 1 : 1.

Структуру 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19–3.28) підтверджено завдяки елементному аналізу (дод. Б, табл. Б. 14), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б. 15) та ¹H ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б. 16), а індивідуальність – хроматографічно (дод. Б, табл. Б. 13).

В ІЧ-спектрах 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19–3.28, рис. 3.10) присутні смуги коливань –C=N груп у циклі при 1524-1470 см⁻¹, тетразольного кільця при 1100-1059 см⁻¹, симетричної CH₂ – групи при 2880-2845 см⁻¹, асиметричної CH₂ – групи при

2970-2920 cm^{-1} . Потрібно зробити наголос, що присутні смуги коливань амідного фрагменту в межах 3400-3250 cm^{-1} [178].

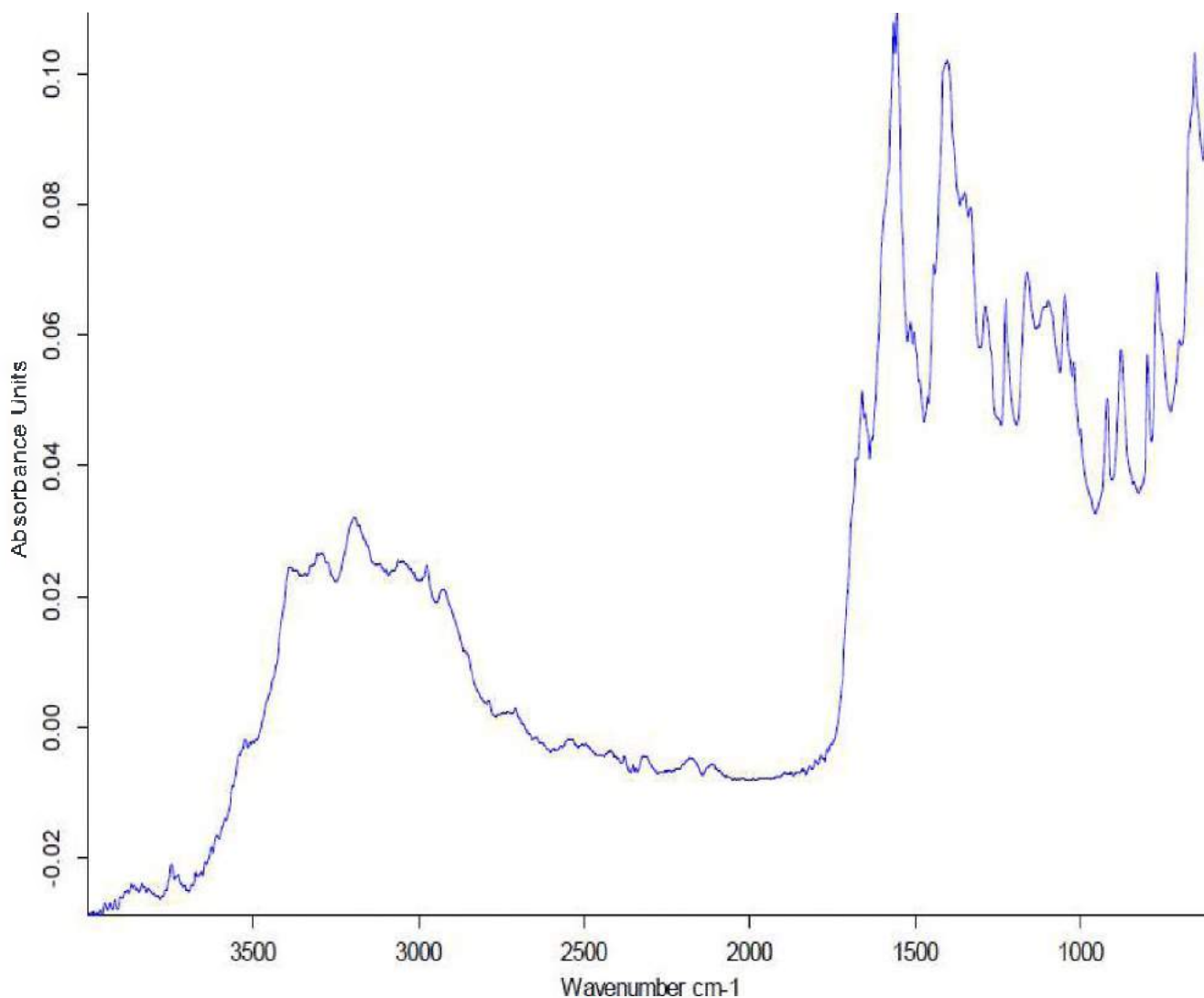


Рис. 3.10. ІЧ-спектр 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-*N*-(3-фторфеніл)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.22)

Завдяки ^1H ЯМР-спектрам підтверджено структури синтезованих 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19–3.28). Присутність протону біля атому нітрогену у відкритому ланцюзі доводять синглети сполук 3.19-3.28 в інтервалі 6,50–7,96 м. ч. та присутність протонів біля атому вуглецю $\text{HN}-\text{CH}_2-$ в інтервалі 2.92–4.55 м.ч. (рис. 3.11) [178-179].

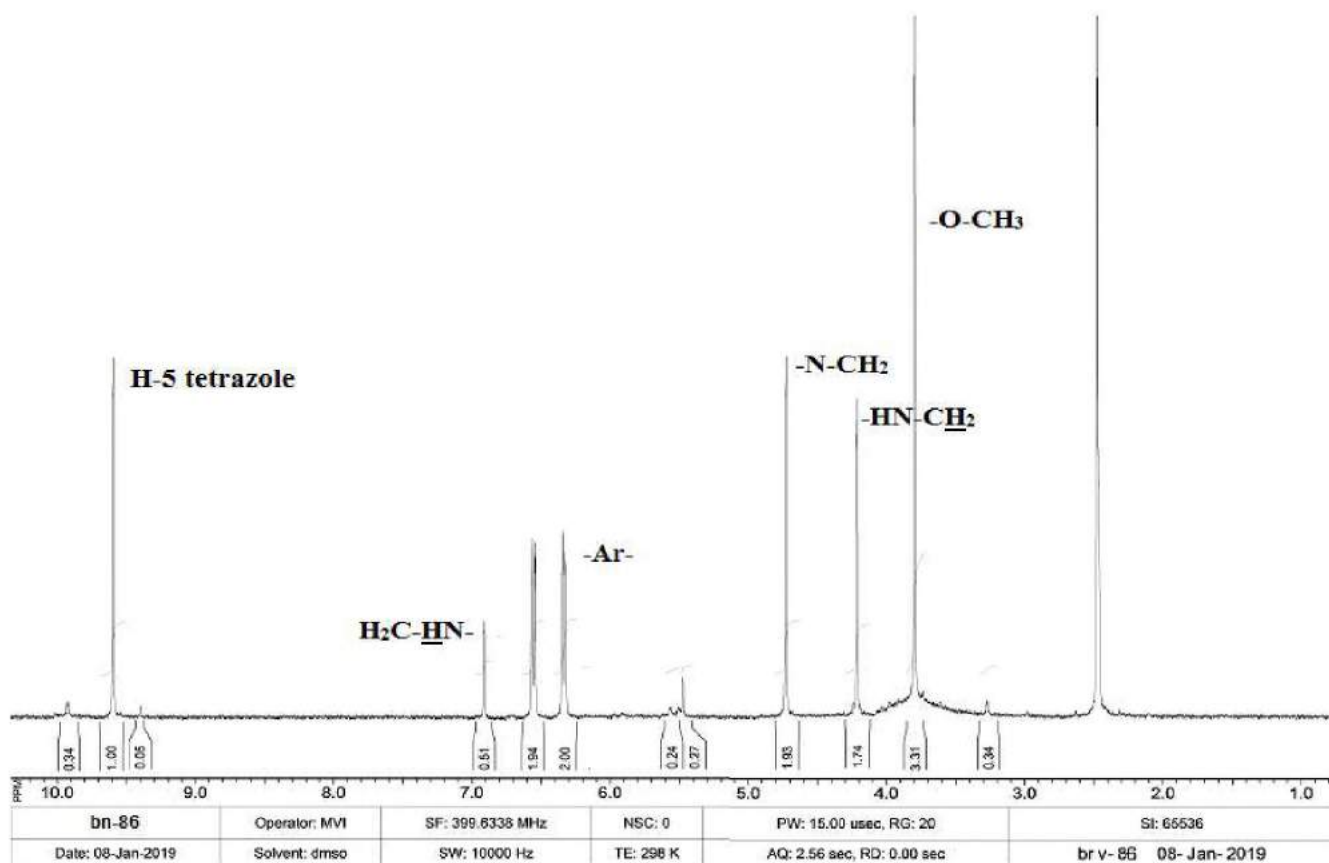


Рис. 3.11. ^1H ЯМР-спектр 3-((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-(1,2,4-тріазол-3-іл)аміно)метил)-5-метоксифенолу (3.28)

3.5 Дослідження фізико-хімічних властивостей *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин

Схема синтезу *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32) представлено на рис. 3.12.

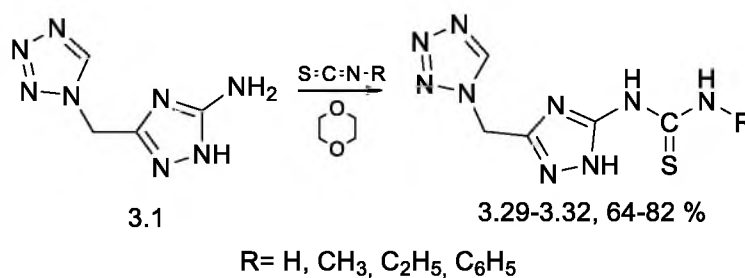


Рис. 3.12. Схема синтезу *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32)

Для синтезу *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32) в якості вихідної речовини використали 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін (3.1) та відповідні ізотіоціанати (метил-, етил- та фенілізотіоціанат) у середовищі 1,4-діоксану (рис. 3.12).

Синтезовані тіосечовини 3.29-3.32 є індивідуальні жовті (3.29), білі (3.30, 3.31) та помаранчеві (3.32) кристалічні речовини, легкокорозчинні у воді, неорганічних та органічних (лише при нагріванні) розчинниках. Для аналізу сполуки перекристалізують із води та промивають спиртом.

Будову синтезованих сполук (3.28-3.31) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б. 18), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б. 19, рис. 3.13) та ¹Н ЯМР-спектрометрії (дод. Б, табл. Б. 20, рис. 3.14), а їх індивідуальність - методом хроматографії (дод. Б, табл. Б. 17).

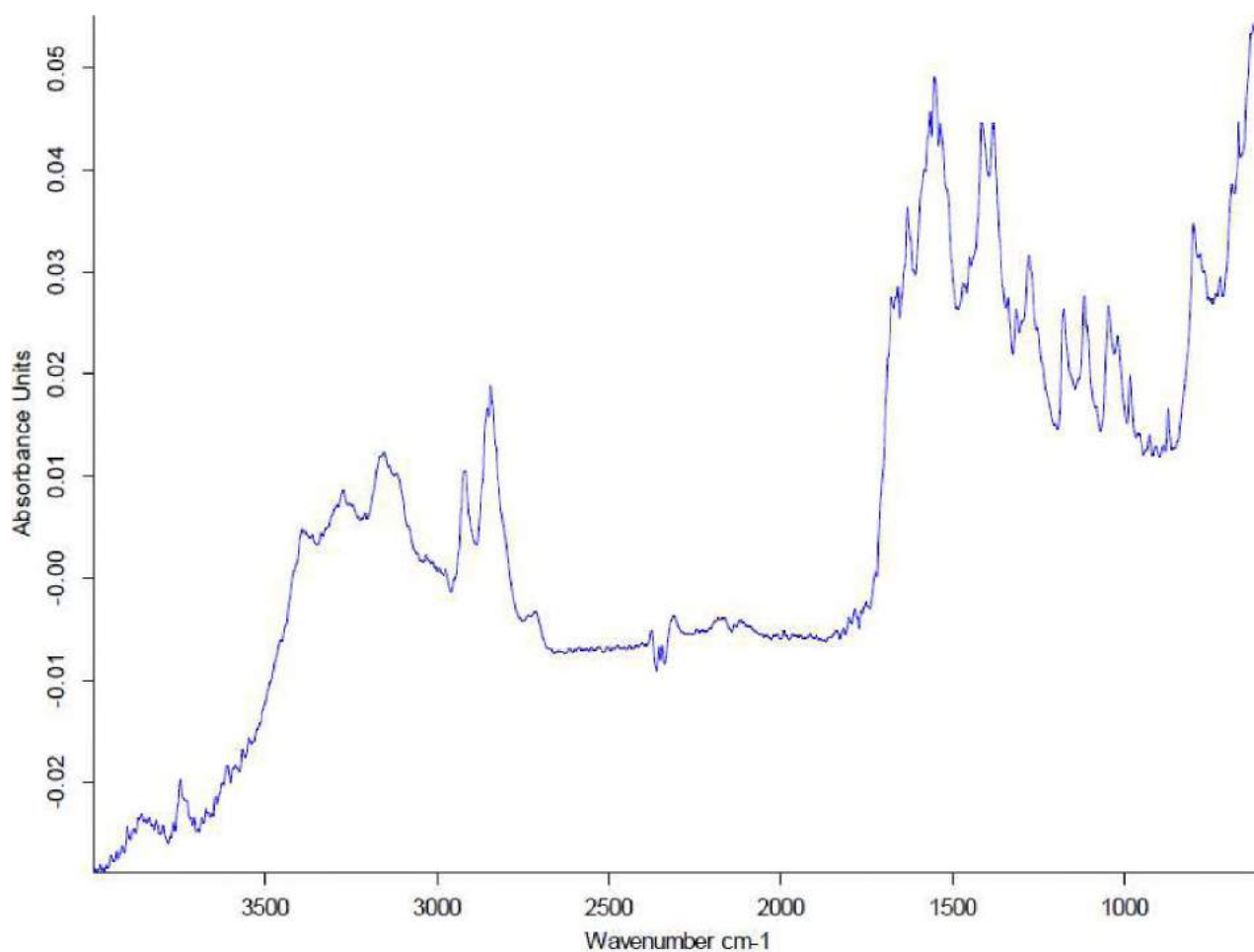


Рис. 3.13. ІЧ-спектр *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-метилтіосечовини (3.30)

В ІЧ-спектрах сполук 3.29-3.32 (рис. 3.13) присутні смуги коливань $-C=N$ – груп у циклі при $1553-1470\text{ см}^{-1}$, смуги коливань тетразолового кільця при $1100-1059\text{ см}^{-1}$, смуги коливань симетричної CH_2 – групи при $2940-2915\text{ см}^{-1}$, асиметричної CH_2 – групи при $2880-2840\text{ см}^{-1}$. Потрібно зробити наголос, що присутні смуги коливань $-C=S$ при $680-667\text{ см}^{-1}$.

1H ЯМР-спектри N -(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-тіосечовин (3.29-3.32, рис. 3.14) містять синглетні сигнали протону тетразольного циклу при 9.25-9.60 м.ч., метиленових груп при 4.75-4.78 м.ч. та протонів атому Нітрогену у відкритому ланцюзі при 13.35-14.20 м.ч. Присутність сигналу протонів метильного радикалу при 0.72 м.ч. та 1.35 у тіосечовини 3.30-3.31 та фенільного в межах 7.05-7.80 м.ч. – сполука 3.32 [178-179].

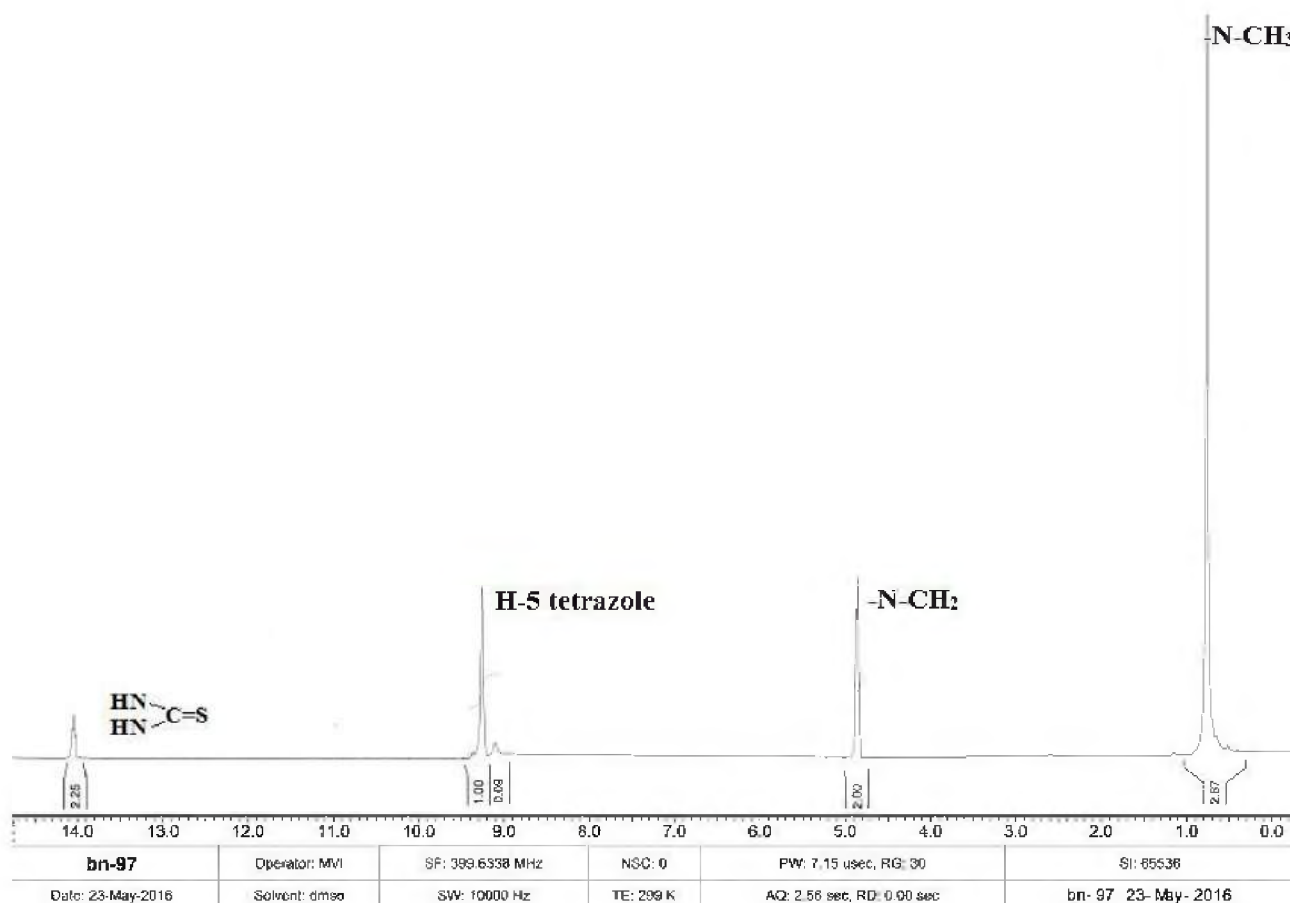


Рис. 3.14. 1H ЯМР-спектр N -(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-метилтіосечовини (3.30)

3.6 Вивчення реакції ацелювання 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну

На сьогодні поєднання оксо- та аміногруп в одній молекулі є актуальним, про це свідчать деякі структури існуючих ліків [234], тому нами проведено спробу ацелювання амінотріазолів.

Реакцію ацелювання вивчали на прикладі взаємодії 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1) з ацетангідридом у середовищі кислоти етанової (рис. 3.15). Як відомо з літературних джерел [235], зазвичай ацелювання амінотріазолів проводять у присутності нуклеофільних чи загальноприйнятих каталізаторів, що містять основи чи речовин, що зв'язують виділяючу кислоту. Для вивчаючих систем вищезначені речовини не обов'язкові, вони скоріш за все ускладнюють виділення та очищення продуктів.

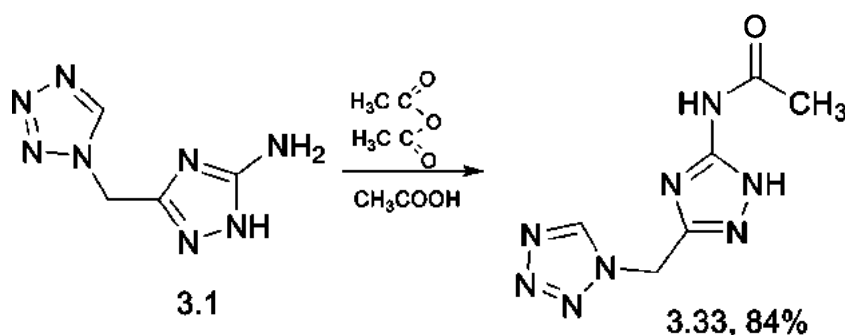


Рис. 3.15. Схема синтезу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду (3.33)

Отриманий 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетамід (3.33) є кристалічною речовиною сірого кольору, легкокорозинний в органічних розчинниках та нерозчинний у воді. Для аналізу ацетамід 3.33 перекристалізують із ацетонітрила.

Будову 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду (3.33) підтверджено комплексним використанням елементного аналізу (дод. Б, табл. Б. 21), ІЧ-спектрофотометрії (дод. Б, табл. Б. 22) та ¹H ЯМР-спектрометрії

(дод. Б, табл. Б. 23), а їх індивідуальність – хроматографічно (дод. Б, табл. Б. 24).

В ІЧ-спектрах 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду (3.33) присутні смуги коливань $\text{C}=\text{N}$ груп у циклі при 1490 cm^{-1} , тетразолowego кільця при 1100 cm^{-1} , симетричної CH_2 – групи при 2870 cm^{-1} , асиметричної CH_2 – групи при 2930 cm^{-1} . Потрібно зробити наголос, що присутні смуги коливань HN-CO –групи при 1730 cm^{-1} (рис. 3.16).

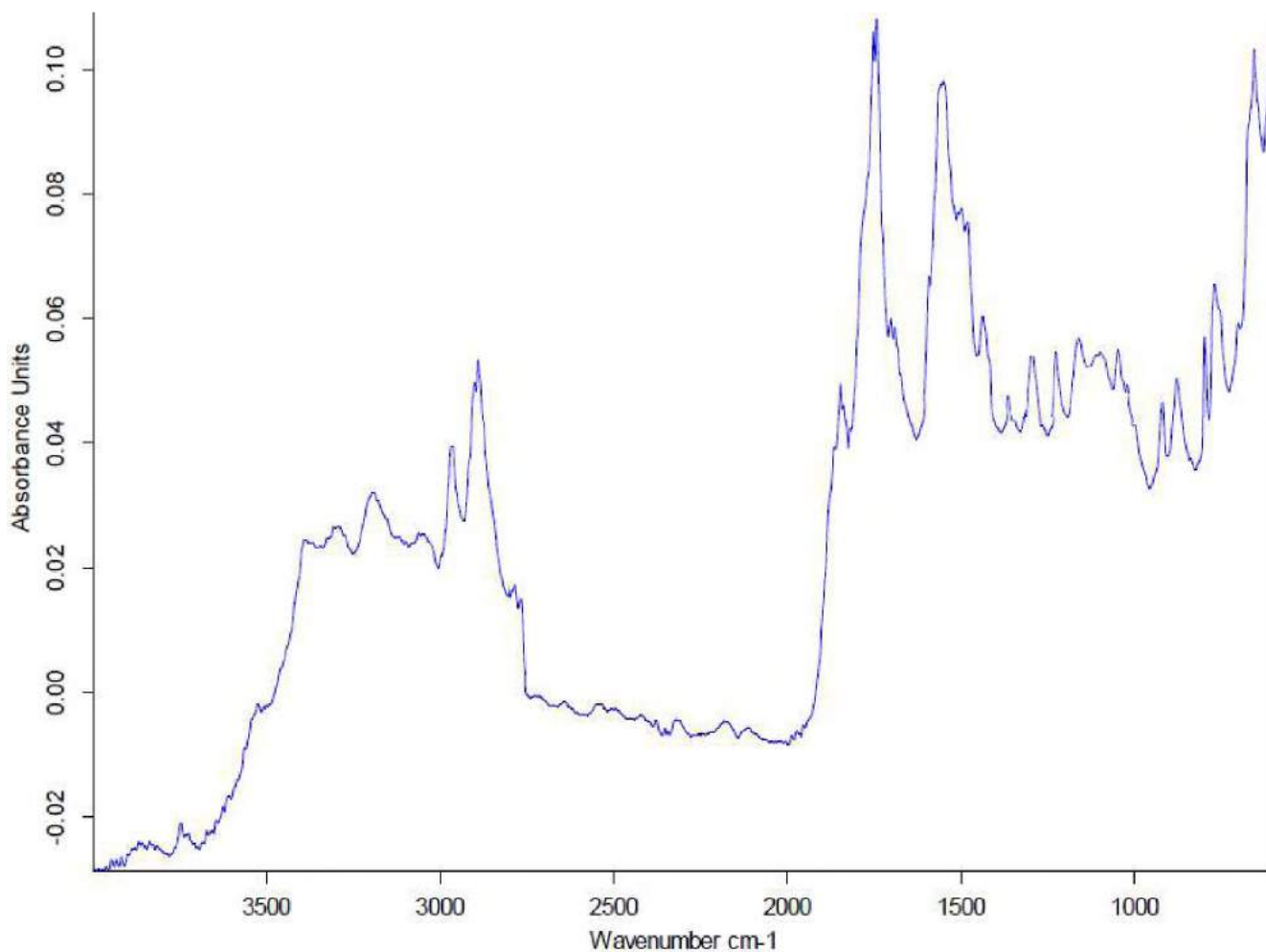


Рис. 3.16. ІЧ-спектр 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду (3.33)

У ^1H ЯМР-спектрах 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду (3.33) наявні сигнали протонів тетразолметиленового замісника при 9.15 м.ч. та 4.75 м.ч. та сигнал протонів метильної групи при 1.65 м.ч. (рис. 3.17).

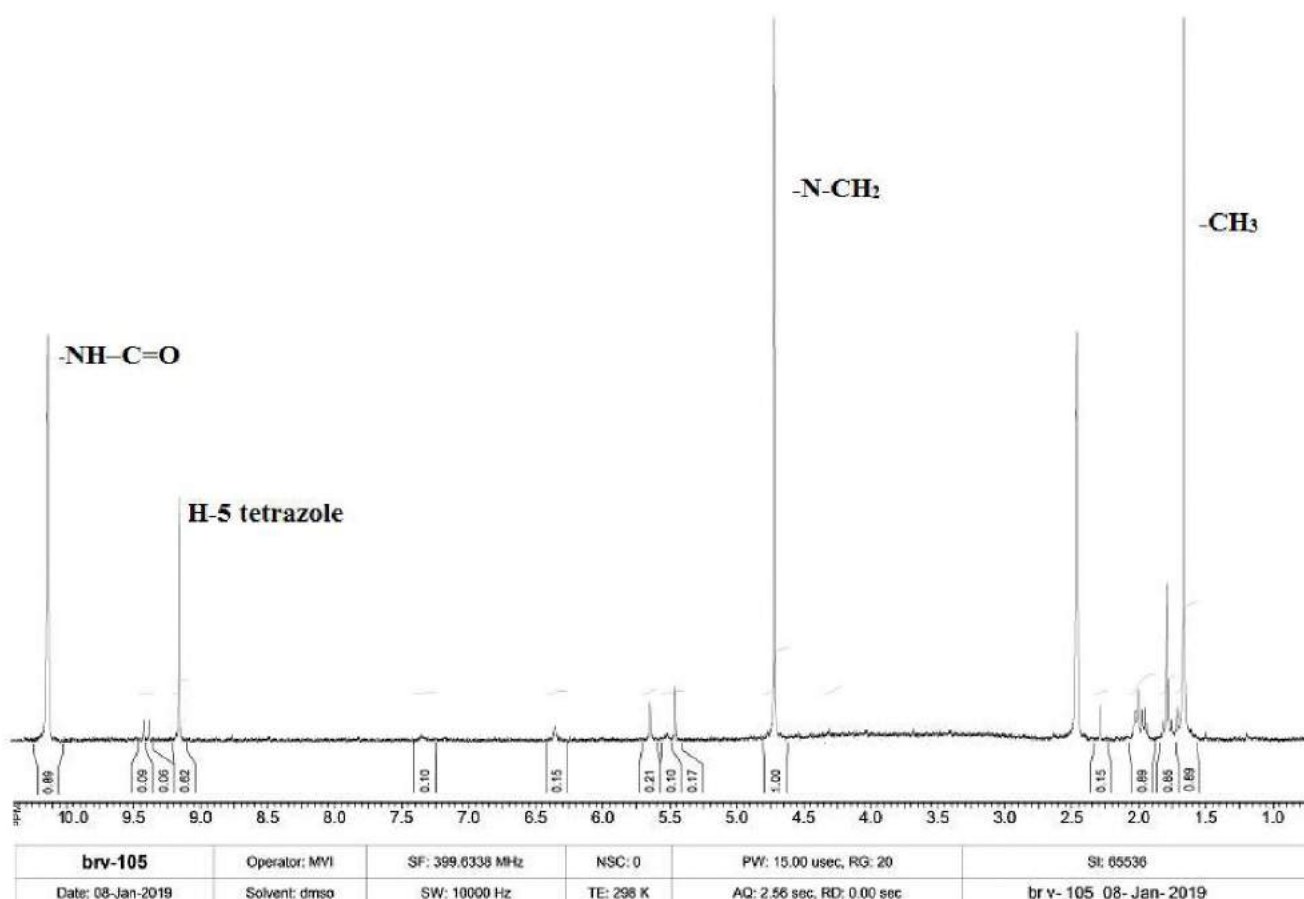


Рис. 3.17. ^1H ЯМР-спектр 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-1H-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду (3.33)

3.7 Опис експериментів

5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-амін (3.1, дод. Б, табл. Б. 1). До водного розчину 1,6 моль 1H-тетразол-1-етанової кислоти додають 0,52 моль аміногуанідину гідрохлориду та 0,52 моль кислоти хлоридної. Суміш кип'ятять протягом 1 години, рН = 11–12. Вихідну речовину кип'ятять протягом 2 годин, після чого охолоджують за кімнатної температури. Синтезовану суміш нейтралізують, випавший осад відфільтрують та висушують.

5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни (3.2-3.13, дод. Б. 5). До розчину 0,01 моль 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1) в 30 мл концентрованої кислоти етанової додають 0,01 моль відповідного альдегіду (50%-вого водного розчину

формальдегіду, 30%-вого водного розчину ацетальдегіду, бензальдегіду, 2-карбоксібензальдегіду, 3-фторбензальдегіду, 3-нітробензальдегіду, 4-хлорбензальдегіду, 4-метоксибензальдегіду, 4-диметиламінобензальдегіду, 3,4-диметоксибензальдегіду, 4-гідрокси-2-метоксибензальдегіду, 5-нітрофуран-2-карбальдегіду). Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 6 год, осаді сполук 3.2-3.13 відфільтровують, промивають ефіром і висушують.

5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-R-етаніміни (3.14-3.18, дод. Б, табл. Б. 9). Розчин 0,12 моль 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1) в 100 мл концентрованої кислоти етанової нагрівають. Додають 0,12 моль відповідного кетону (ацетон, бромацетон, 4-аміноацетофенон, 4-фторацетофенон, 4-метоксиацетофенон). Реакційну суміш залишають за кімнатної температури на 6 год, осаді сполук 3.14-3.18 відфільтровують і висушують.

5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанаміни (3.19-3.28, дод. Б, табл. Б. 13). До розчину 0,01 моль натрій гідроксиду в 30 мл диметилформаміду додають 0,01 моль 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміну (3.2-3.13), після чого по краплях протягом 1 години додають розчин 0,02 моль натрій боргідриду в 15 мл води, не допускаючи розігрівання реакційної суміші вище 35 °С. Суміш залишають за кімнатної температури на 24 години, нейтралізують кислотою етановою, додають 70 мл води, осад відфільтровують.

N-(5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-R-тіосечовини (3.29-3.32, дод. Б, табл. Б. 17). Розчин 0,5 моль 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1) розчиняють у 1,4-діоксані, нагрівають. Після чого додають 0,6 моль відповідного ізотіоціанату (метил-, етил- та фенілізотіоціанату) та доводять до кипіння. Отримують осад, який відстоюють та згодом відфільтровують.

5-(1H-тетразол-1-іл)метил-1H-1,2,4-тріазол-3-ілацетамід (3.33, дод. Б, табл. Б. 21). Наважку 0,1 моль 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-

аміну (3.1) та 0,1 моль ацетангідриду розчиняють в кислоті етановій (100 мл). Суміш нагрівають до кипіння протягом 1 год. Залишають реакційну суміш охолонути. Осад, що випав відфільтровують, промивають водою (2*20 мл), висушують.

За матеріалами, що наведені в даному розділі, опубліковано 3 роботи [231, 233, 246].

ВИСНОВКИ

1. Запропоновано ефективну методику отримання 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну.

2. Взаємодією 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну з альдегідами та кетонами отримано відповідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етаніміни.

3. Досліджено реакцію селективного відновлення подвійного аліфатичного зв'язку 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та отримано сполуки з досить високими виходами.

4. Проведено цілеспрямований синтез *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин з метою розширення фармакологічних властивостей серед похідних 1,2,4-тріазолу.

5. Вивчено реакцію ацелювання 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну та отримано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетамід, будову якого підтверджено комплексом сучасних фізико-хімічних методів аналізу.

РОЗДІЛ 4

ВИВЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОЇ АКТИВНОСТІ В РЯДУ ПОХІДНИХ
5-(1*H*-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4-*R*-3-ТІО(АМІНО)-1,2,4-ТРИАЗОЛУ.
ВИЗНАЧЕННЯ СПОЛУКИ-ЛІДЕРА, ХІМІКО-ТЕХНОЛОГІЧНІ ТА
АНАЛІТИЧНІ АСПЕКТИ ЇЇ ВИГОТОВЛЕННЯ

Метою нашого дослідження було створення нових малотоксичних речовин, що володіють широким спектром біологічної дії. Виходячи з цього було вивчено біологічні властивості 60 синтезованих сполук.

Проведення ретельного аналізу літератури показало, що за останнє десятиріччя було синтезовано багату кількість сполук, похідних 1,2,4-тріазолу з різними видами активності [236-239]. Виходячи з цього, спектр нашого дослідження було значно звужено та відібрано класи сполук, що проявили найбільші показники фармакологічної дії. Синтезовані речовини було досліджено на гостру токсичність, протимікробну, протигрибкову, актопротекторну, антигіпоксичну, діуретичну, гіпоглікемічну, жарознижуючу активності.

Дослідження біологічної активності отриманого ряду похідних 1*H*-тетразол-1,2,4-тріазолу проведені на базі Запорізького державного медичного університету, в атестованих та сертифікованих МОЗ України лабораторіях Навчального медико-лабораторного центру (завідувач – професор, доктор медичних наук А. В. Абрамов), а саме в лабораторії кафедри мікробіології і вірусології Запорізького державного медичного університету (професор, доктор медичних наук О. М. Камишний), лабораторії кафедри фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри доцент, доктор біологічних наук Тржецинський С. Д.) та лабораторії кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри професор, доктор медичних наук Білай І. М., в дослідженнях приймав участь кандидат фармацевтичних наук Пругло Є. С.). Поглиблене вивчення

протимікробної активності речовини-лідера проведено на базі Сумського національного аграрного університету під керівництвом професора, доктора ветеринарних наук Фотіної Т. І.

4.1 Гостра токсичність синтезованих сполук

Гостру токсичність синтезованих сполук [240-243] проводили за експрес-методом В. Б. Прозоровського [244] на білих нелінійних щурах. Показник ЛД₅₀ встановили для 41 синтезованої сполуки. Для визначення ЛД₅₀ похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу використовувались 4 групи тварин по 2 спостереження в кожній з додатковим використанням однієї попередньої та наступної дози. Водорозчинні сполуки розчиняли в 1,5 мл дистильованої води і вводили з додержанням правил асептики та антисептики за допомогою шприца внутрішньочеревно. Водонерозчинні сполуки стабілізували твіном-80 і вводили через металевий зонд у шлунок. Спостереження проводились через 24 год.

Результати проведених досліджень представлені в дод. В, табл. В.1. та показують, що значення ЛД₅₀ нових похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу знаходяться в межах 357-1060 мг/кг, і згідно з класифікацією Сидорова І. К. [245] синтезовані сполуки відносяться до IV і V класів токсичності – малотоксичні або практично нетоксичні речовини [246].

Основний вплив на гостру токсичність похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу справляє наявність, природа і характер замісників при С₃- та С₄-атомі 1,2,4-тріазолу.

Що стосується гострої токсичності 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9) можна прослідити залежність, яка ілюструє що зі збільшенням кількості атомів карбону в С₄-положенні токсичність збільшується. Тобто найменша токсичність притаманна 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіону (2.7), а найбільшу має 5-(1*H*-тетразол-1-

іл)метил-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.9). Даний факт можна пояснити впливом π -електронної густини фенільного замісника.

При введенні нітрильної групи до 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9) вдалося досягти зменшення гострої токсичності синтезованих сполук. Слід відзначити, що при введенні фенільного замісника у положення 4 ядра 1,2,4-тріазолу до 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18) значно збільшуються показники гострої токсичності сполук даного класу. Даний факт корелюється зі спостереженнями, виявленими у тіонів 2.7, 2.9.

Кислотним та лужним гідролізом 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18) отримано ряд 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанові(пропанові), 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойні кислоти (2.19-2.24), що супроводжується незначним підвищенням показників гострої токсичності отриманих речовин. Це явище можна пояснити присутністю карбоксильної групи, що має подразнюючі властивості. Порівнюючи 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанову (2.19) та 3-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойну (2.23) кислоти спостерігається аналогічна залежність щодо нітрилів (2.10-2.18), тобто з введенням фенільного замісника в C_4 положення токсичність збільшується, що можна вважати як факт.

Гостра токсичність солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.25-2.27) знаходиться в межах 607-977 мг/кг. Слід зазначити, що утворення солей у більшості випадків супроводжується зниженням гострої токсичності відносно вихідних кислот. Провівши аналіз токсичності синтезованих солей (2.25-2.27), можна сказати, що найменшу із них токсичність мають солі з органічними катіонами, а саме диетиламоній 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоат

(2.32), а найбільш токсичними виявлено солі, що містять в своєму складі двовалентні катіони Fe^{2+} та Zn^{2+} (2.28, 2.29).

Щодо гострої токсичності алкіл-2- $[\{5-(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}\} \text{етан(пропан, бенз)імідатів}$ (2.33-2.44), вона знаходиться в межах 485-842 мг/кг. При цьому зі збільшенням довжини вуглеводневого радикалу збільшується токсичність, що пояснюється правилом Дюкло-Траубе [191]. Так, октил 2- $[\{5-(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}\} \text{бенз]імідат}$ (2.42) більш токсичний, ніж пропіл 2- $[\{5-(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}\} \text{пропан]імідат}$ (2.37).

Реакція утворення 6- $(5-(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо})\text{піридин-3-амінів}$ (2.45, 2.46) значно не впливає на закономірності щодо гострої токсичності. При введенні в молекулу фенільного замісника токсичність збільшується, так 6- $(5-(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо})\text{піридин-3-амін}$ (2.45) проявляє більшу токсичність, ніж 6- $(5-(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо})\text{піридин-3-амін}$ (2.46).

6- $[\{(5-(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо})\text{піридин-3-іл)-}$ (алкіл-, арил)]метаніміни (2.47-2.58) проявляють гостру токсичність в межах 525-776 мг/кг. В даному класі синтезованих сполук не виявлено чітких закономірностей між структурою та показниками гострої токсичності. Відновлення 6- $[\{(5-(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо})\text{піридин-3-іл)-}$ (алкіл-, арил)]метанімінів (2.47-2.58) не призвело до значного зниження токсичності синтезованих сполук.

Синтез 5- $(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну}$ (3.1) дозволив значно підвищити показники гострої токсичності, що дозволило продовжити модифікувати молекулу 1,2,4-тріазол-3-аміну. Похідні 5- $(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну}$ (3.1), а саме 5- $(1H\text{-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-}$ (алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни (3.2-3.13) відносяться до малотоксичних речовин та в основному мають показники гострої токсичності в

межах 485-661 мг/кг, що в свою чергу не перевищило показники вихідної сполуки.

В подальшому проведено реакцію відновлення 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2-3.13), отримано 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанаміни (3.19-3.28), що призвело до збільшення гострої токсичності.

Перехід від 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1) до *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32) супроводжується зменшенням показника ЛД₅₀ отриманих речовин, який знаходиться в межах 482-624 мг/кг. В ході реакції ацелювання 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1) отримано 3-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-5-ілацетамід (3.33), що має досить високі показники гострої токсичності, а саме 458 мг/кг [247].

4.2 Дослідження протимікробної та протигрибкової активності синтезованих речовин

Згідно з опублікованими даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), перед людством постає актуальна проблема, яка полягає в появі резистентності мікроорганізмів до дії протимікробних та протигрибкових засобів. Сьогодні кількість інфекцій, викликаних бактеріями, вірусами та грибами значно зростає, що ставить під загрозу здоров'є людства [248]. Звичайно ж з'являється потреба у модернізації арсеналу лікарських засобів, щоб забезпечити населення якісною медикаментозною допомогою. В даному контексті важливу роль відіграють похідні 1,2,4-тріазолу, що мають в своєму арсеналі великий спектр фармакологічних властивостей біологічно активних речовин [137-148, 248-249]. Так, на сьогодні в медичній практиці вже відомі лікарські препарати, що створені на основі цієї гетероциклічної системи (позаконазол, воріконазол, ітраконазол) та зарекомендували себе як ефективні

протигрибкові засоби. Тому проведено пошук протимікробної та протигрибкової дії серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.

Дослідження протимікробної і протигрибкової активності проводили на кафедрі мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету (зав. кафедри, д. мед. н., професор Камишний О. М.).

Нові синтезовані сполуки досліджували на протимікробну і протигрибкову активність методом «серійних розведень» на рідкому поживному середовищі [195]. Досліджено бактеріо- і фунгістатичну дію 22 синтезованих речовин. В якості поживного середовища використали амінопептид, попередньо розбавлений водою, кислотність середовища – 7,2. Мікробне навантаження для бактерій $2,5 \cdot 10^5$ клітин 18-годинної культури в 1 мл середовища. Максимальна із досліджених концентрацій 400 мкг/мл. Середовище Сабуро використовувалось для вирощування грибів (рН 6,5–6,7). 500000 репродуктивних тілець в 1 мл.

Оцінення протигрибкової та протимікробної активності проводили за методом мінімальної бактеріостатичної концентрації (МБК) хімічної речовини в мкг/мл [250]. Еталоном порівняння виступив вже відомий ефективний антебактеріальний засіб – етакридину лактат. Вивчення протимікробної і протигрибкової активності було проведено на окремих тест-культурах мікроорганізмів, представниках як грампозитивної, так і грамнегативної мікрофлори (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Штами мікроорганізмів

<i>Staphylococcus aureus</i> 209-Р	Стафілокок золотистий 209-Р
<i>Escherichia coli</i> 675	Кишкова паличка 675
<i>Candida albicans</i>	Дріжджовий грибок
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 165	Синьогнійна паличка 165

На протимікробну і протигрибкову активність було досліджено 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7, 2.9), 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}ацето]нітрил (2.12), 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойну кислоту (2.24), калій 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]ацетат (2.25), натрій та ферум (II) 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоат (2.27, 2.29), диетиламоній 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-4,5-дигідро-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоат (2.32), алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан (пропан-, бенз)]імідати (2.37, 2.39), 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амін (2.46), 6-[(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаміни (2.47, 2.49, 2.52), 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-(4-хлоробензил)піридин-3-амін (2.62), 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни (3.2, 3.6, 3.8, 3.11), 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(2-бромфеніл)етанімін (3.15), 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-*N*-(3,4-диметоксібензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-анімін (3.27) та *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил)-1,2,4-тріазол-3-іл)-*N'*-фенілкарбамідотіонна кислота (3.31).

Результати дослідження протимікробної і протигрибкової активності похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу представлені в дод. В, табл. В.2.

В ході дослідження протигрибкової та протимікробної активності серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу проаналізовано вплив різних замісників по C_3 та C_4 атомах Карбону та цікавим було простежити дію сполук при заміні тіонної групи на аміно-групу.

Замінюючи тіо- на аміногрупу у третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу, спостерігали підвищення (в деяких випадках незначне) показників протимікробної та протигрибкової активностей. Якщо проаналізувати отримані результати, можна зробити висновок, що сполуки з тіогрупою в третьому положенні майже не виявляють протимікробної та протигрибкової дії, окрім

6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів та їх аналогів з відновленим подвійним зв'язком. Похідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазолу показали кращі показники щодо *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*, але в основному не перевищили показники референс перапарту.

Щодо 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7, 2.9) та їх похідних, а саме, ацетонітрилу (2.12), бензойної кислоти (2.24), іміноестерів (2.37, 2.39), то протимікробна та протигрибкова активність знаходиться нижче рівня еталону порівняння. Відносно солей 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]етанових(бензойних) кислот (2.25, 2.27, 2.29, 2.32), натрієва (2.27) та диетиламонієва (2.32) солі показали кращі результати ніж етакридину лактат стосовно *Staphylococcus aureus*, інші показники бактеріостатичної дії були гіршими.

Введення в молекулу амінохлорпіридинового замісника значно збільшило показники протимікробної та протигрибкової активності, тому нами синтезовано 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амін (2.46) та 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміні (2.47, 2.49, 2.52).

Розглядаючи аміно-похідні 1,2,4-тріазолу, можна виділити 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміні (3.2, 3.6, 3.8, 3.11) та *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-*N'*-фенілкарбамідотіонну кислоту (3.31), що перевищили показники протимікробної та протигрибкової активності препарату порівняння щодо *Staphylococcus aureus* та *Candida albicans*. Інші синтезовані аміно-похідні 1,2,4-тріазолу не перевищили показники етакридину лактату, а в деяких випадках навіть були нижчими.

Серед досліджених сполук найбільшу увагу привертає 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін (3.8), що за своєю дією перевищує активність етакридину лактату відносно *Staphylococcus aureus* (12,5/25 мкг/мл) та *Escherichia coli* (50/100 мкг/мл), За результатами

проведених досліджень, дану речовину можна рекомендувати для поглибленого вивчення.

Більш глибоке дослідження 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну (3.8) проведено в Сумському національному аграрному університеті під керівництвом доктора ветеринарних наук, професора Фотіної Тетяни Іванівни.

Протимікробну дію похідних 1,2,4-тріазолу визначали методом дифузії в агар (метод «колодязів») [251]. В якості тест-штамів використовували: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus subtilis*, *Candida albicans*, *Candida famata*, *Aspergillus niger*.

Метод заснований на порівнянні ступеня пригнічення росту тест-мікробу певними концентраціями антибіотика чи іншого засобу в випробуваному матеріалі з пригніченням його зростання відомими концентраціями стандарту. Придушення росту тест-мікробу здійснюється за рахунок дифузії речовини чи антибіотика з досліджуваного матеріалу в щільне середовище. Робочими стандартами служать спеціально виготовлені очищені зразки антибіотиків, активність яких встановлюють з міжнародних стандартних препаратів. Стандарти зберігаються в запаяних ампулах при температурі 4-10 °С. На етикетках ампул зазначено вміст одиниць або мікрограмів в 1 мг препарату.

Методом дифузії в агарі можна визначити концентрацію всіх антибіотиків, що містяться в рідинах (в крові, спинномозковій рідині, сечі, жовчі, асцитичної рідини і т.д.) та в тканинах організму (в легенях, печінці, нирках, мозку, м'язах та ін.).

5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін (3.8) розчинний у димексиді, проте при додаванні ізотонічного розчину натрію хлориду суміш мутніє.

У результаті попередніх досліджень встановлено, що молекула 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну (3.8) проявляла протимікробну та протигрибкову дію до досліджуваних тест-штамів у концентрації 2 мкг/мл. Результати досліджень наведено у таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

**Протимікробна активність 5-(1H-тетразол-1-ілметил)-4H-1,2,4-
тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну (3.8)**

Тест-штами	Зони затримки росту, мм
<i>Staphylococcus aureus</i>	18
<i>Escherichia coli</i>	15
<i>Bacillus subtilis</i>	22
<i>Candida famata</i>	14

Для 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну (3.8) в подальшому розроблено та затверджено проекти лабораторної методики синтезу та технічних умов, а також проведено первинну стандартизацію як потенційної субстанції для виготовлення нестерильних лікарських форм.

4.3 Вивчення діуретичної дії похідних 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу

Наслідками затримки води та солей в організмі людини можуть бути набряки і накопичення рідини в порожнинах тіла, що в подальшому може переходити в патологічні стани: хронічну серцеву недостатність, захворювання нирок, цироз печінки тощо. Причинами різного виду набряків є збільшення іонів натрію (Na^+), тому що вони мають властивість затримувати воду в організмі [120, 252-254]. Відомі діуретичні засоби збільшують об'єм виділеної сечі й екскрецію натрію, саме тому часто їх використовують для виведення надлишку рідини з організму, в тому числі під час різних захворювань, а саме

нефротичному синдромі, при артеріальній гіпертонії, цирозі тощо. На сьогоднішній день до нашої уваги представлений досить широкий асортимент діуретиків, але жоден із них не є абсолютно безпечним та має низку побічних ефектів. Похідні 1,2,4-тріазолу не застосовуються в медичній практиці як діуретичні засоби, але є перспективними для дослідження в цій галузі [255-258].

Вивчення діуретичної дії проведено на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри доктор медичних наук, професор Білай І. М., дослідження проводив кандидат фармацевтичних наук Пругло Є. С.).

Вплив на функцію нирок нових синтезованих похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу проводили на білих безпородних щурах масою 137-258 г за методом Є. Б. Берхіна [259]. 21 синтезовану речовину було досліджено на діуретичну активність. Для проведення дослідження використано серії тварин по 7 щурів у кожній групі. Досліджуючи водний діурез, щурів постійно утримували на харчовому раціоні при необмеженому доступі до води. В подальшому тварин витримували без їжі та води протягом двох годин до водного навантаження. В подальшому щурам вводили в шлунок за допомогою зонда досліджувані речовини у вигляді водної суспензії одночасно з водним навантаженням в кількості 3 мл на 100 г маси тіла тварини. Збирання сечі проводилось кожену годину протягом 4 год. Гіпотіазид було використано як препарат порівняння [260].

Враховуючи правила асептики та антисептики вводили водорозчинні сполуки, водонерозчинні – перорально у вигляді водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Сполуки вводилися в дозі 1/10 від ЛД₅₀. Кожну годину протягом 2-ї і 4-ї год враховували кількість сечі. Кількість сечі, що виділила контрольна група тварин (яка не отримувала дослідних сполук), приймали за 100%.

Як еталон порівняння для виявлення впливу досліджуваних сполук на функцію нирок використали вже відомий діуретик гіпотіазид. Результати проведених експериментальних досліджень наведені в дод. В, табл.В.3.

На діуретичну активність похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу великий вплив має наявність і характер замісників по ядру 1,2,4-тріазолу, та головним чином, природа замісників при С₃-атомі 1,2,4-тріазолового циклу.

Провівши дослідження діуретичної активності похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу, виявлено що найбільші показники мають 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили та солі 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот, що мають атом Сульфуру в третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу.

5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7, 2.9) проявляють діуретичну активність дуже слабо, не перевищуючи еталон порівняння. Перехід до 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрilів (2.12, 2.15, 2.16) значно збільшує показники діуретичної активності, деякі сполуки цього класу навіть перевищують діурез, викликаний введенням гіпотіазиду. Завдяки кислотному та лужному гідролізу отримано 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанові(бензойні) кислоти (2.19, 2.24), що незначно зменшило показники діурезу вихідних речовин.

В подальшому проведено модифікації молекул 1,2,4-тріазолу та вивчено діуретичну активність алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів, 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів, 6-[(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів, 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-*N*-(алкіл-, арил)піридин-3-амінів, 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну, 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів, 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*H*-1,2,4-

тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів та серед них не виявлено даного виду активності.

Утворення солей 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.30, 2.32) супроводжується підвищенням діуретичної активності сполук. Слід відзначити, що діетиламоній 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоат (2.32) є найбільш активною речовиною, що перевищує показники препарату порівняння.

4.4 Дослідження актопротекторної активності синтезованих сполук

Живучи у сучасному високому темпі життєдіяльності, люди, особливо ті, які мешкають у містах, набувають синдром хронічної втоми, наслідками якого є зниження захисних механізмів адаптації, імунітету та працездатності. Основними причинами є психологічні та фізичні навантаження середньої та високої інтенсивності [261-263].

Тому людям необхідні речовини, які б підвищували силу, витривалість та впроралась би з проблемою виснаження організму, тобто – актопротектори [131, 201, 264-266].

Сучасні актопротекторні засоби не мають достатньої фармакологічної активності й високої ефективності, але мають низку побічних ефектів, серед яких залежність. Проведено дослідження похідних 1,2,4-тріазолів на наявність актопротекторної активності.

Дослідження актопротекторної активності проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри, доктор медичних наук, професор Білай І. М., відповідальний виконавець кандидат фармацевтичних наук Пругло Є. С.).

Вивчення актопротекторної активності [267-271] синтезованих сполук проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 180-260 г. Для вивчення

актопротекторної активності використано метод примусового плавання з навантаженням в 10% від ваги щура [272]. Навантаження було зафіксовано у основи хвоста тварин. Плавання було виконано до виснаження, зануренням лабораторних тварин під воду протягом 10 секунд. Щури були занурені поодиноці в ємність великого розміру з величиною шару води, що перевищує 60 см. Температура води складала 24-27 °С. Сполуки, що досліджувались та еталон порівняння – рибоксін вводили внутрішньочеревно за 20 хв. до початку занурення тварин в дозі 100 мг/кг. Час запливу було реєстровано в секундах. В ході експеримента використано контрольну групу тварин, які отримували внутрішньочеревно фізіологічний розчин за 20 хв. до занурення [273].

На актопротекторну активність було досліджено солі 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової (2.25) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.26, 2.28, 2.30, 2.31), алкіл-2-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідати (2.33, 2.37, 2.41), 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни (2.50, 2.57), 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни (3.11, 3.13) та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етаніміни (3.16, 3.18).

Результати досліджень актопротекторної активності представлені в дод. В, табл. В.4. Проаналізувавши отримані дані, можна відзначити деякі закономірності стосовно залежності структури хімічної сполуки від актопротекторної активності. Серед алкіл-2-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33, 2.37, 2.41) найбільшу актопротекторну активність проявляє пропіл 2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)пропанімідат (2.37), але не перевищує показники препарату порівняння.

Встановлено, що метаміни та метаніміни, як з Сульфуром (2.50, 2.57), так і з Нітрогеном (3.11, 3.13) у третьому положенні не дають високих показників актопротекторної активності та не перевищують значення рибоксину. Слід

звернути увагу на 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етаніміни (3.16, 3.18), що показали досить високі показники актопротекторної активності та перевищили показники еталонного препарату.

Найбільший показник актопротекторної активності знайдено серед солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової (2.25) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.26, 2.28, 2.30, 2.31). Встановлено, що солі з органічними катіонами показують більші показники актопротекторної активності ніж їх аналоги з неорганічними одновалентними катіонами.

4.5 Антигіпоксична дія синтезованих сполук

Однією з провідних ланок патогенезу багатьох захворювань є гіпоксичне пошкодження тканин. Кисневе голодування ускладнює перебіг захворювання, та, що найголовніше, визначає його результат. Антиоксиданти займають головне місце у боротьбі з гіпоксією. Препарати для корекції гіпоксичних станів покращують утилізацію циркулюючого кисню в організмі, зменшують його потребу в органах і тканинах, що є основним при лікуванні багатьох гострих та хронічних процесів.

На сьогодні існує досить багато антигіпоксичних засобів, таких як мексидол, емоксилін, оліфен, убінон тощо [274-275]. Але фармакотерапевтичні засоби, що знаходяться на полицях аптек, для лікування дефіциту кисню, мають досить обмежену ефективність та низку побічних ефектів. Тому створення нових ефективних препаратів-антигіпоксантів є головним завданням сучасної експериментальної та клінічної фармакології [276]. В межах дослідження біологічної дії похідних 1,2,4-тріазолу нами вивчено синтезовані сполуки на антиоксидантний ефект та на наявність антигіпоксичних властивостей.

Вивчення антигіпоксичної активності було проведено на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри доктор медичних наук, професор

Білай І. М., відповідальний виконавець кандидат фармацевтичних наук Пругло Є. С.).

Антигіпоксичну активність нових похідних 1,2,4-тріазолу вивчали при моделюванні гіпоксії з гіперкапнією, яку відтворювали розміщенням щурів у скляні банки однакового об'єму (1330 мл), що герметично закривали і перевертали уверх дном та ставили у кювету з водою для попередження надходження повітря [277]. В якості препарату порівняння використано пентоксифілін в дозі 100 мг/кг, високі показники антигіпоксичної дії якого було встановлено раніше [278].

Еталонний препарат пентоксифілін та досліджувані речовини вводили у вигляді тонкодисперсної водної суспензії, стабілізованої твіном-80. Антигіпоксичну активність встановлено для 18 синтезованих сполук. Дію кожної сполуки було вивчено на 6 щурах. Контрольна група отримувала ізотонічний розчин натрію хлориду. Досліджувані сполуки вводили в дозі 1/10 від ЛД₅₀.

Згідно дод. В, табл. В.5, можна встановити, що 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони (2.7-2.9) проявляють антигіпоксичну активність в діапазоні 1,78% (сполука 2.9) – 27,83% (сполука 2.7) відносно еталону порівняння. Сполука 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-метил-1,2,4-тріазол-3-тіон (2.8) має найбільші показники антигіпоксичної активності серед цього класу сполук, що пояснюється меншими показниками гострої токсичності.

Перехід до алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.36, 2.37) характеризується відсутністю сполуки, яка б посилювала гіпоксичні процеси.

При подальшій структурній модифікації карбоксильної групи, а саме з отриманням солей 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.26, 2.31, 2.32) вдалося досягти високих показників антигіпоксичної активності. Найбільшу активність проявив диетиламоній 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-4,5-дигідро-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензоат (2.32), який має антигіпоксичний показник на 39,99%

вищий ніж у пентоксифіліну. Цю речовину рекомендовано для поглибленого вивчення.

Досліджуючи синтезовані сполуки, що мають заміщений атом Сульфуру на Нітроген в третьому положенні, встановлено, що практично відсутні сполуки, які посилювали гіпоксичні процеси, викликані умовами проведення експерименту. Однак, відновлення сполук 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-*R*-етанімінів (3.13-3.16) призвело до підвищення показників антигіпоксичної активності. При цьому слід відзначити, що 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-*N*-етил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін (3.20) та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-*N*-(4-диметиламінобензил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-амін (3.26) проявили антигіпоксичний ефект вище ніж еталон порівняння.

4.6 Обговорення антипіретичної активності в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу та його похідних

При патологічних станах, які супроводжуються лихоманкою або гіпертермією використовують антипіретичні властивості вже відомих на сьогодні лікарських засобів. На сьогоднішній день існує велика кількість лікарських засобів, що проявляють жарознижуючі властивості. Але ці препарати мають ризик побічних реакцій, що в свою чергу, обмежує коло пацієнтів [279]. Тому було проведено фармакологічний скринінг антипіретиків серед вперше синтезованих похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу [17, 280].

Дослідження жарознижуючої активності проводились на кафедрі клінічної фармації, фармакотерапії та УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри доктор медичних наук, професор Білай І. М., відповідальний виконавець кандидат фармацевтичних наук Пругло Є. С.).

Дослідження жарознижуючої активності серед синтезованих вперше похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу було

проведене на групі білих нелінійних щурів вагою 200-260 г. Експериментальну лихоманку відтворювали шляхом введення 2,4-дінитрофенолу (2,4-ДНФ) (роз'єднувач окисного фосфорилування) в дозі 20 мг/кг [281].

Досліджувану речовину вводили через 0,5 год ($T_{0,5}$) після введення 2,4-ДНФ, фіксували ректальну температуру тіла протягом 1 год (T_1). Початкову ректальну температуру (T_0) реєстрували до внутрішньочеревинної ін'єкції 2,4-ДНФ. В якості еталонного препарату порівняння використовували ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/кг. Результати дослідження антипіретичної активності представлено в дод. В, табл. В.6

Антипіретичну дію досліджено для 14 синтезованих сполук. Результати досліджень оброблені сучасними статистичними методами аналізу на персональному комп'ютері з використанням стандартного пакету програм Microsoft Office 2013 (Microsoft Excel) та «STATISRICA® for Windows 6.0». Було розраховано середні арифметичні (M) та стандартні похибки середньої ($\pm m$). За допомогою t -критерію Стьюдента встановлено достовірність міжгрупових відмінностей за даними експериментів. Використано 3 рівня статистичної значущості відмінностей результатів досліджень – $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

Отримані результати показують, що серед синтезованих є сполуки, які мають досить високи показники жарознижуючої активності у порівнянні з ацетилсаліциловою кислотою. Провівши ретельний аналіз, можна визначити деякі закономірності залежності антипіретичної активності від структури сполук.

Щодо жарознижуючої активності 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9), то вона проявляється, але не перевищує показники препарату порівняння. 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрили (2.14, 2.16) майже не проявляють антипіретичної активності. Що стосується 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових), 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.19, 2.20, 2.24), то спостерігається значне підвищення жарознижуючої активності, що перевищує за дією еталонний препарат. Перехід до солей 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-

4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.29, 2.31) не призводить до посилення досліджуємої фармакологічної активності сполук. Похідні 1,2,4-тріазолу, що мають Нітроген у третьому положенні (3.1, 3.30, 3.31, 3.33), мають досить високі показники антипіретичної активності, але не перевищують значення еталону порівняння.

4.7 Вивчення гіпоглікемічної активності синтезованих речовин

На сьогодні в усьому світі не має країни чи міста, населення якого не страждало від цукрового діабету. Наразі у світі понад 422 млн дорослих людей страждають від діабету, а поширеність цієї хвороби у осіб віком понад 65 років досягає 20 %, згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF). За даними дослідників, поширеність цукрового діабету 2-го типу зростає після 50 років: від 3,0 % у віковій групі 41–50 років до 10,6 % у віковій групі 51–60 років, досягаючи максимуму в осіб, старших за 70 років, — 12,6 % [282]. Україна теж не відстає за кількістю хворих на цукровий діабет, на сьогодні приблизно мільйон хворих [283].

Виходячи з цього, можна представити масштаби та значимість цієї проблеми. Діабет є одним з чотирьох пріоритетних неінфекційних захворювань, заходи до якого плануються та впроваджуються на рівні світових лідерів. Діабет – це одне з найсерйозніших хронічних захворювань, що розвивається в тому випадку, коли підшлункова залоза не виробляє достатньо інсуліну (цукровий діабет 1 типу) або коли організм людини не зможе ефективно цього використати (цукровий діабет 2 типу) [284].

Звичайно цукровий діабет 2 типу можна лікувати та запобігати, завдяки дієтї, фізичній активності, ліків і своєчасної перевірки та профілактики. Існуючі протидіабетичні засоби містять похідні сульфонілсечовини, бігуаніду, тіазоліндіону, глітазону, інгібітори α -глюкозидаз, які проявляють низку серйозних побічних ефектів. Тому в межах дисертаційної роботи синтезовані речовини були перевірені на наявність гіпоглікемічної активності [285].

На кафедрі фармакогнозії, фармакології та ботаніки Запорізького державного медичного університету (завідувач кафедри доктор біологічних наук Тржецинський С. Д.) було проведено дослідження гіпоглікемічної активності синтезованих сполук.

Гіпоглікемічну дію синтезованих вперше сполук було оцінено за зміною концентрації глюкози крові тварин після її одноразового введення [219, 286]. Встановлено гіпоглікемічні властивості для 10 синтезованих сполук.

В дослідах використано білі нелінійні щури, масою 160-230 г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Піддослідні тварини було розділено на групи по 6 щурів у кожній ($n = 6$).

Вивчення гіпоглікемічної активності проведено на тваринах, які отримували стандартний корм з достатньою кількістю вуглеводів протягом тижня. Це обумовлено тим, що цукрознижуючий ефект препаратів у інтактних тварин залежить в більший мірі від характеру харчування. Тварин залишали голодними протягом ночі, для того, щоб зневелювати вплив їжі на всмоктування досліджуваної речовини.

Досліджувані сполуки розчиняли в дистильованій воді з розрахунку 1 мл розчину на 100 г тварини та вводили внутрішньоочередно, а у випадку нерозчинності стабілізували твіном-80.

Для визначення глюкози в крові використано експрес-аналізатор, глюкометр «Gamma mini». Проби крові для аналізу брали із хвостової вени відразу після введення речовин та через 2, 4, 6, 8 год після введення.

Також в ході експерименту була сформована контрольна група тварин, що отримувала плацебо – фізіологічний розчин натрій хлориду в еквівалентній кількості, та група, якій вводили глімепірид – цукрознижуючий препарат 3 покоління.

Результати експерименту представлені в дод. В, табл. В.7.

Гіпоглікемічна дія була вивчена для таких синтезованих сполук, як 2- $\{5-(1H\text{-тетразол-1-іл})\text{метил-4-}R\text{-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}\}$ (ацето-, пропано-, бензо)нітрили (2.17, 2.18), солі 2-, 4- $\{5-(1H\text{-тетразол-1-іл})\text{метил-4-феніл-(1,2,4-}$

тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.29, 2.31, 2.32), алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідати (2.37, 2.42) та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метаніміни (3.2, 3.7, 3.10).

В результаті дослідження гіпоглікемічної активності похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу було виявлено сполуку, що знижує цукор в крові лабораторних тварин більше, ніж препарат порівняння та сполуки, що мають наближені значення до дії глімепіриду. Серед 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.17, 2.18) та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2, 3.7, 3.10) не виявлено сполук, що виявляють даний вид активності. Що стосується солей 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.29, 2.31, 2.32), то солі з органічними катіонами не проявили гіпоглікемічну дію, але з неорганічними катіонами показали значення на рівні з еталонним препаратом. Досліджуючи вплив алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.37, 2.42) на рівень глюкози в сироватці крові щурів, можна виділити пропіл 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}пропанімідат (2.37), що перевищує показники глімепіриду на 2, 4 та 8 годині після введення сполуки. Дану сполуку можна рекомендувати до поглибленого вивчення.

Наукову новизну щодо гіпоглікемічної активності синтезованих сполук підтверджено патентом України на винахід [219].

4.8 Розробка лабораторної методики синтезу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну

Лабораторна методика синтезу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну, що виявився найбільш активним

протимікробним та протигрибковим засобом, розроблено та затверджено фахівцями Інституту хімічних технологій СХУ ім. В. Даля під керівництвом заступника директора з навчальної та наукової роботи доцента, кандидата хімічних наук Андрєєва П. Ю. (дод. Д. 1).

Лабораторна методика синтезу містить інформацію щодо найменування, формул: структурної та емпіричної, молекулярної маси, фізико-хімічних властивостей і констант (температура плавлення, зовнішній вигляд, область застосування), характеристики готового продукту, технічних вимог (зовнішній вигляд, масова доля основної речовини та Нітрогену, температура плавлення, тощо), характеристики вихідної сировини, матеріалів, напівпродуктів, опису технологічного процесу добування, норм витрат матеріалів і сировини, короткої характеристики відходів отримання.

4.9 Розробка проекту технічних умов отримання потенційної субстанції 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну

Проект технічних умов на 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін (чистий) (ТУ 24.1-01975472-005:2018) розроблено та затверджено фахівцями Інституту хімічних технологій СХУ ім. В. Даля під керівництвом заступника директора з навчальної та наукової роботи доцента, кандидата хімічних наук Андрєєва П. Ю. (дод. Д. 2).

Проект технічних умов містить інформацію щодо застосування готового продукту; емпіричної та структурної формул; нормативних посилань на ДСТУ та ГОСТи; технічних вимог; вимог щодо охорони і довкілля безпеки; правил приймання готової продукції; методів визначення чистоти; вимог щодо транспортування та зберігання готової продукції; гарантій виробника, а також мають лист реєстрації змін та пояснювальну записку.

4.10 Розробка проекту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін

Розробку проекту «Методів контролю якості порошку (субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що містить 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін проводили на кафедрі фізколоїдної хімії ЗДМУ (завідувач кафедри, доктор фармацевтичних наук, професор Каплаушенко А. Г.) (дод. Д. 3).

Пункти, що підлягали стандартизації, були наступні: опис потенційної субстанції, розчинність, прозорість та кольоровість розчину, ідентифікація, величина рН, кристалічність, методика кількісного визначення основної речовини та супутніх домішок, визначення залишкових розчинників, вміст води в потенційній субстанції, упаковка, маркування, умови зберігання та термін придатності.

Відносно до «Методів контролю якості порошку (потенційної субстанції) для виробництва нестерильних лікарських засобів», що міститимуть 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін ідентифікацію субстанції проводять методом ІЧ-спектрофотометрії (ДФУ 2.2.24), кількісне визначення – неводним потенціометричним титруванням, а супутні домішки визначають методом рідинної хроматографії (ДФУ 2.2.29). Залишкові розчинники рекомендовано визначати методом газової хроматографії (ДФУ 2.2.28).

За результатами досліджень біологічної активності отриманих речовин опубліковано 5 наукових робіт [246, 247, 260, 273, 286].

ВИСНОВКИ

1. Для 41 синтезованої сполуки з похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу вивчили гостру токсичність. При цьому встановлено, що ЛД₅₀ синтезованих сполук знаходиться в межах 357-1060 мг/кг.

2. В ході вивчення біологічної активності вперше синтезованих похідних 1,2,4-тріазолу знайдено речовини, що проявили високі показники протимікробної та прогрибкової (6 з 22), діуретичної (5 з 21), актопротекторної (3 з 14), антигіпоксичної (6 з 18), жарознижуючої (2 з 14) та гіпоглікемічної (4 з 10) дії.

3. Встановлено закономірності впливу замісників по С₄-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні тіо- на аміногрупу в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу, в тому числі:

– введення в четверте положення ядра 1,2,4-тріазолу фенільного замісника приводить до підвищення токсичності речовин майже в усіх випадках. При цьому похідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-3-тіо-1,2,4-тріазолу мають достатньо високі показники діуретичної, антипіретичної та гіпоглікемічної активності в разі заміщення за атомом Сульфуру сполук та у порівнянні з 3-аміно-1,2,4-тріазолами;

– гідроліз 3-ілтїонітрїлів 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1,2,4-тріазолу призводить до незначного зменшення гострої токсичності, та впливає на високі показники антипіретичної активності;

– перехід до солей 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1,2,4-тріазол-3-ілтїометилбензойних кислот призводить до підвищення показників діуретичної, актопротекторної, антигіпоксичної та гіпоглікемічної дії, при цьому гостра токсичність сполук знаходиться в межах 607-977 мг/мл;

– заміна тіо- на аміно-групу в третьому положенні ядра 1,2,4-тріазолу призводить до незначного зниження токсичності та підвищення протимікробної та актопротекторної дії.

4. В ході дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано ряд сполук, що за своєю протимікробною, протигрибковою, діуретичною, антигіпоксичною та гіпоглікемічною активністю перевищують дію еталонних препаратів. Для малотоксичного 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну проведено поглиблені випробування, в результаті чого підтверджено високі показники протимікробної та протигрибкової дії.

5. Розроблено та затверджено проекти лабораторної методики синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також проекту «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну.

ЗАГАЛЬНІ ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить експериментальні та теоретичні дослідження, що вирішують важливу задачу фармації з пошуку малотоксичних біоактивних сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Для синтезованих речовин розроблено перпаративні методики синтезу, визначено фізико-хімічні властивості та підтверджено індивідуальність. Вивчення біологічної активності сполук дозволило встановити закономірності «будова-дія» та рекомендувати до поглибленого дослідження ряд речовин. Для малотоксичного 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метаніміну підтверджено високі показники протимікробної та протигрибкової дії та проведено первинну стандартизацію.

1. Розроблено препаративні методики синтезу, завдяки яким отримані 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіони, що в подальшому дало змогу дослідити реакцію отримання 2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів на основі яких проведено синтез алкіл-2-[{5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан (пропан, бенз)]імідатів, що проявляють гіпоглікемічну дію.

2. Запропоновано альтернативні способи отримання 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) і 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот, що стало основою для синтезу ряду солей вищезазначених кислот з органічними та неорганічними катіонами.

3. Для розширення спектру пошуку біологічно активних сполук, похідних 1,2,4-тріазолу в молекулу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів введено амінопіридиновий фрагмент, що дозволило отримати 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-аміни, які перетворені на 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метаніміни, що в подальшому піддавалися селективному відновленню подвійного аліфатичного C=N зв'язку.

4. Запропоновано ефективну методику отримання 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну, який при взаємодії з альдегідами та кетонами дав відповідні 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метан(етан)іміни, для яких досліджено реакції селективного відновлення подвійного аліфатичного C=N зв'язку. Проведено цілеспрямований синтез *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин та 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду.

5. Підтверджено будову, встановлено індивідуальність та чистоту всіх синтезованих сполук завдяки хімічним перетворенням та комплексному використанню елементного аналізу, ІЧ-спектрофотометрії, ¹H ЯМР-спектрометрії, ВЕРХ-МС.

6. Для 41 синтезованої сполуки досліджено гостру токсичність. При цьому ЛД₅₀ похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу знаходиться в межах 357-1060 мг/кг. В ході вивчення біологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу знайдено речовини, що проявляють високі показники протимікробної та прогрибкової (6 з 22), діуретичної (5 з 21), актопротекторної (3 з 14), антигіпоксичної (6 з 18), жарознижуючої (2 з 14) та гіпоглікемічної (4 з 10) дії. Встановлено закономірності впливу замісників, в тому числі по С₄-атому ядра 1,2,4-тріазолу та при заміні Сульфуру на Нітроген в третьому положенні вищезазначеного гетероциклу.

7. В ході дослідження біологічної активності для поглибленого вивчення рекомендовано малотоксичний 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін, для якого підтверджено високі показники протимікробної та протигрибкової дії, розроблено та затверджено проекти лабораторних методик синтезу, технічних вимог щодо кінцевого продукту, а також «Методів контролю якості» на потенційну субстанцію.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Машковский М. Д. Лекарственные средства : 15-е изд., перераб., испр. и доп. М.: ООО «Издательство Новая Волна», 2005. 1200 с.
2. Peyton L. R., Gallagher S., Hashemzadeh M. Triazole antifungals: A review. *Drugs of Today*. 2015. Vol. 51, Iss. 12. P. 705-718.
3. Girmenia C., Finolezzi E. New-generation triazole antifungal drugs: review of the Phase II and III trials. *Clin. Invest*. 2011. Vol. 1, Iss. 11. P. 1577-1594.
4. Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу : монографія / А. Г. Каплаушенко та ін. Запоріжжя : ЗДМУ, 2016. 178 с.
5. Похідні 4-аміно та 3-тіо-1,2,4-тріазолу як потенційні лікарські засоби : монографія / Ю. М. Колесник та ін. Запоріжжя : ТОВ «Карат», 2014. 278 с. 184.
6. 5-Amino-1: *H*-1,2,4-triazole-3-carbohydrazide and its applications in the synthesis of energetic salts: A new strategy for constructing the nitrogen-rich cation based on the energetic moiety combination / G. Zhang et al. *Dalton Transactions*. 2018. Vol. 47, Iss. 38. P. 13391-13401.
7. Synthesis, molecular docking and anticancer activity of diflunisal derivatives as cyclooxygenase enzyme inhibitors / G. P. Coşkun et al. *Molecules*. 2018. Vol. 23, Iss. 8. P. 1969-1979.
8. Idrees M., Kola S., Siddiqui N. J. Synthesis of novel series of quinolino[3,2-*f*][1,2,4]triazolo[3,4-*b*][1,3,4]-thiadiazepines derivatives incorporated with 3-[5-(benzofuran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-pyrazol-3-yl] moiety as potent antimicrobial agent. *Asian Journal of Chemistry*. 2018. Vol. 30, Iss. 9. P. 2129-2133.
9. Sahu J. K., Ganguly S., Yasir M. Synthesis, SAR and molecular docking studies of certain new derivatives of 1,2,4-triazolo[3,4-*b*][1,3,4] thiadiazole as potent antimicrobial agents. *Anti-Infective Agents*. 2018. Vol. 16, Iss. 1. P. 40-48.
10. Synthesis, biological evaluation, and in silico study of some unique multifunctional 1,2,4-triazole acetamides / A. Sattar et al. *Turkish Journal of Chemistry*. 2018. Vol. 42, Iss. 2. P.401-417.

11. Novel catenated N6 energetic compounds based on substituted 1,2,4-triazoles: Synthesis, structures and properties / Y. Li et al. *RSC Advances*. 2018. Vol. 8, Iss. 25. P. 13755-13763.

12. Synthesis and biological evaluation of (1,2,4)triazole[4,3-*a*]pyridine derivatives as potential therapeutic agents for concanavalin A-induced hepatitis / Y. J. Shi et al. *European journal of medicinal chemistry*. 2019. Vol. 1. P. 182-195.

13. Synthesis of acetamide derivatives of 1,2,4-triazole bearing azinane and their binding interactions with bovine serum albumin using spectroscopic techniques / J. Iqbal et al. *Turkish Journal of Chemistry*. 2018. Vol. 42, Iss. 6. P. 1459-1478.

14. Каплаушенко А. Г., Книш Є. Г., Панасенко О. І. Пошук біологічно активних речовин серед 4-моно та 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіонів та їх S-похідних. *Фармац. часопис*. 2007. № 1. С. 32–35.

15. Каплаушенко А. Г. Використання похідних 1,2,4-триазолу як таких, що широко застосовують у медицині, та створення потенційних лікарських засобів на основі даного гетероциклу. *Науковий журнал МОЗ України*. 2013. № 3 (4). С. 152-159.

16. Дослідження нейропротекторної активності пропіл 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1*H*-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетімідату гідрохлориду / Ю. Г. Самелюк та ін. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2015. № 6 (46). С. 34–40.

17. Samelyuk Y. G., Kaplaushenko A. G. Synthesis of 3-alkylthio(sulfo)-1,2,4-triazoles, containing methoxyphenyl substituents at C5 atoms, their antipyretic activity, propensity to adsorption and acute toxicity. *J. Chem. Pharm. Res.* 2014. Vol. 6, Iss. 5. P. 1117–1121.

18. Щербак М. О., Каплаушенко А. Г., Беленічев І. Ф. Дослідження кардіопротекторної активності 3-(4-нітрофеніл)-5-(нонілсульфоніл)-1,2,4-триазол-4-аміну. *Фармакол. та лікарська токсикол.* 2014. № 3. С. 64–69.

19. Кучерявий Ю. М. Пошук потенційних протидіабетичних засобів серед деяких 3-тіопохідних 5-(феноксиметилен)-4-*R*-1,2,4-триазол-3-тіонів. *Актуальні питання фармац. і мед. науки та практики*. 2016. № 2. С. 15-19.

20. Kucheryavyi Yu. M., Kaplaushenko A. G., Korzhova A. S. Synthesis of 5-R-4-R₁-3-alkylthio-1,2,4-triazoles and study influence of their adsorption ability on the results of toxicity and anti-hypoxic activity. *The Pharma Innovation J.* 2014. Vol. 1. P. 69-73.

21. Похідні 1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, що проявляють антиоксидантну, гепатопротекторну та імуностимулюючу активності: пат. на винахід 87184 Україна: МПК (2009) С07D 249/12 (2007.01), С07D 401/02 (2007.01), С07D 401/14 (2007.01), С07D 405/04 (2009.01), С07D 413/02 (2007.01), С07D 413/14 (2007.01), А61К 31/4196, А61Р 1/16 (2007.01), А61Р 17/18, А61Р 37/04 (2007.01). № а 2007 08918; заявл. 02.08.07; опубл. 10.02.09, Бюл. № 12. 10 с.

22. 2-(5-Гетероарил-, арил-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетати, що знижують рівень глюкози в крові при моделюванні цукрового діабету I типу: пат. на винахід 97200 Україна: МПК (2011.01) С07D 231/00, С07D 231/08 (2006.01), С07D 249/12 (2006.01), А61К 31/41 (2006.01). № а 2010 13016; заявл. 02.11.10; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1. 4 с.

23. Амонію 2-((5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє антигіпоксичну активність: пат. на винахід 107909 Україна: МПК С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196. № а 2014 06741; заявл. 16.06.14; опубл. 25.02.15, Бюл. № 4. 5 с.

24. Ферум(II)-2-(5-(феноксиметил)-4-феніл-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що виявляє актопротекторну активність: пат. на винахід 109385 Україна: МПК С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196. № 109385; заявл. 09.12.14; опубл. 10.08.15, Бюл. № 15. 5 с.

25. Застосування 5-(феноксиметил)-4-феніл-3-(пентилтіо)-4H-1,2,4-тріазолу, як активної основи лікарських засобів жарознижуючої дії: пат. на винахід 113124 Україна: МПК С07D 249/12 (2006.01), А61К. № а 2015 09978; заявл. 13.10.15; опубл. 12.12.16, Бюл. № 23. 5 с.

26. Застосування 2-(4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти як антиоксидантного засобу: пат. на винахід 108689

Україна: МПК С07D 249/08, С07D 249/12 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 39/06 (2006.01). № а 2013 10454; заявл. 27.08.2013; опубл. 25.05.2015, Бюл. № 10. 5 с.

27. Застосування 2-(5-(3,4,5-триметоксифеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти, як антиоксидантного засобу: пат. на винахід 108688 Україна: МПК С07D 249/08 (2006.01), С07D 249/12 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01), А61Р 39/06 (2006.01). № а 2013 10452; заявл. 27.08.13; опубл. 25.05.15, Бюл. № 10. 6 с.

28. Амоній 2-(5-(4-метоксифеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що проявляє актопротекторну активність: пат. на винахід 109373 Україна: МПК С07D 249/08 (2006.01), А61К 31/4196 (2006.01). № а 2014 08141; заявл. 18.07.14; опубл. 25.11.14, Бюл. № 15. 5 с.

29. Октил-2-(5-(4-метоксифеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетамідат, що проявляє гіпоглікемічну активність: пат. на винахід 111050 Україна: МПК С07D 249/12 (2006.01), А64К 31/4196 (2006.01). № а 2015 04662; заявл. 14.05.15; опубл. 10.03.16, Бюл. № 5. 5 с.

30. Кныш Е. Г. Синтез, физико-химические и биологические свойства *N*- и *S*-замещенных 1,2,4-триазола : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02. Х., 1987. 350 с.

31. Каплаушенко А. Г. Синтез, будова і біологічна активність похідних 4-моно- та 4,5-дизаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіону : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2008. 346 с.

32. Парченко В. В. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості в ряді 5-фурилзаміщених 1,2,4-тріазол-3-тіонів : дис. ... д-ра фарм. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2014. 361 с.

33. Самелюк Ю. Г. Синтез та дослідження біологічно активних похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, що містять метоксифенільні замісники : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2016. 235 с.

34. Сафонов А. А. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 5-гетерил-4-*R*-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіолів : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2014. 158 с.

35. Щербина Р. О. Синтез, перетворення, фізико-хімічні та біологічні властивості похідних 2-(4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетальдегіду : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2014. 231 с.

36. Щербак М. О. Дослідження синтетичних, фізико-хімічних і біологічних властивостей 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх *N*- і *S*-заміщених : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2015. 210 с.

37. Кучерявий Ю. М. Синтез, модифікація і властивості 5-(феноксиметилен)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних : дис. ... канд. фарм. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2018. 262 с.

38. 1,2,4-Triazole derivatives with halogen substituted fragments, their synthesis, modification and biological properties / O. A. Bihdan et al. *Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences*. 2018. Vol. 9.1. P. 22-29.

39. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 1,2,4-triazole-5-substituted carboxylic acid bioisosteres as uric acid transporter 1 (URAT1) inhibitors for the treatment of hyperuricemia associated with gout / J.-W. Wu et al. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 2019. Vol. 29, Iss. 3. P. 383-388.

40. Eschenmoser-Coupling Reaction Furnishes Diazenyl-1,2,4-triazole-5(4*H*)-thione Derivatives / A. A. Hassan et al. *ChemistrySelect*. 2019. Vol. 4, Iss. 2. P. 465-468.

41. Synthesis, biological activities and molecular docking studies of some novel 2,4,5-trisubstituted-1,2,4-triazole-3-one derivatives as potent tyrosinase inhibitors / Ş. Akin et al. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1175. P. 280-286.

42. Catalyst- and solvent-free synthesis of 2-fluoro-*N*-(3-methylsulfanyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-yl)benzamide through a microwave-assisted fries rearrangement: X-

ray structural and theoretical studies / R. Moreno-Fuquen et al. *Acta Crystallographica Section C: Structural Chemistry*. 2019. Vol. 75. P. 359-371.

43. Synthesis, characterization, crystal structures and in vitro antistaphylococcal activity of organotin(IV) derivatives with 5,7-disubstituted-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidine / M. A. Girasolo et al. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2012. Vol. 106, Iss. 1. P. 156-163.

44. Hydrophobic pocket docking, double-proton prototropic tautomerism in contradiction to single-proton transfer in thione \rightleftharpoons thiol Schiff base with triazole-thione moiety: Green synthesis, XRD and DFT-analysis / M. R. Aouad et al. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1180. P. 455-461.

45. Akin S., Ayaloglu H., Gultekin E. Synthesis of 1,2,4-triazole-5-on derivatives and determination of carbonic anhydrase II isoenzyme inhibition effects. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 83. P. 170-179.

46. Rostkowska H., Lapinski L., Nowak M. J. UV-Induced hydrogen-atom-transfer processes in 3-thio-1,2,4-triazole isolated in Ar and H-2 low-temperature matrixes. *Journal Of Physical Chemistry A*. 2017. Vol. 37, Iss. 121. P. 6932-6941.

47. Mentşe E., Emirik M., Sökmen B. B. Design, molecular docking and synthesis of novel 5,6-dichloro-2-methyl-1*H*-benzimidazole derivatives as potential urease enzyme inhibitors. *Bioorganic Chemistry*. 2019. Vol. 86. P. 151-158.

48. Multi-step continuous flow synthesis of fluconazole / J. Szeto et al. *Journal of Flow Chemistry*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. 35-42.

49. Synthesis of 1-(hydroxyphenyl)-3-aryl-5-mercapto-1,2,4-triazoles from arenalazine quinones / N. V. Toropin et al. *Voprosy Khimii i Khimicheskoi Tekhnologii*. 2018. Iss. 2. P. 46-50.

50. Design and synthesis of new bioactive 1,2,4-triazoles, potential antitubercular and antimicrobial agents / R. Singh et al. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol. 80, Iss. 1. P. 36-45.

51. Synthesis, spectral and quantum chemical researches of (*Z*)-10-(2-(4-amino-5-thioxo-4,5-dihydro-1*H*-1,2,4-triazole-3-yl)hydrazono)-9-phenanthrone /

N. A. Polyanskaya et al. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Seriya Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*. 2018. Vol. 61, Iss. 1. P. 55-65.

52. Dharavath S., Shreeve, J. M. A safer synthesis of 3,5-bis(dinitromethyl)-1,2,4-triazole (BDT) and its mono and di salts. *High-Performance Insensitive Energetic Materials. Propellants, Explosives, Pyrotechnics*. Vol. 43, Iss. 1. P. 48-53.

53. Каплашенко А. Г. Методи синтезу та біологічна активність 1,2,4-триазол-3-тіонів. *Укр. біофармац. журн.* 2009. № 4 (4). С. 48–56.

54. Synthesis, analgesic and anti-inflammatory activities of new methylimidazolyl-1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles / A. Almasirad et al. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014. Vol. 22. P. 1–8

55. Tariq S., Alam O., Amir M. Synthesis, anti-inflammatory, p38 α MAP kinase inhibitory activities and molecular docking studies of quinoxaline derivatives containing triazole moiety. *Bioorganic Chemistry*. 2018. Vol. 76. P. 343–358.

56. Synthesis of some novel pyridine compounds containing bis-1,2,4-triazole/thiosemicarbazidemoiety and investigation of their antioxidant properties, carbonic anhydrase, and acetylcholinesterase enzymes inhibition profiles / N. Bulut et al. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. 2018. Vol. 32, Iss. 1. P. 1–10.

57. Bekircan O., Ulker S., Mentese E. Synthesis of some novel heterocyclic compounds derived from 2-[3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methoxybenzyl)-4H-1,2,4-triazol-4-yl]acetohydrazide and investigation of their lipase and α -glucosidase inhibition. *J Enzyme Inhib Med Chem*. 2015. Vol. 30, Iss. 6. P. 1002–1009.

58. New benzimidazole-1,2,4-triazole hybrid compounds: synthesis, anticandidal activity and cytotoxicity evaluation / H. Karaca Gençer et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22, Iss. 507. P. 1-22.

59. Synthesis of 4-(2H-[1,2,4]-triazol-5-ylsulfanyl)-1,2-dihydropyrazol-3-one via ring-switching hydrazinolysis of 5-ethoxymethylidenethiazolo[3,2-b][1,2,4]triazol-6-one / S. Holota et al. *MolBank*. 2018. Vol. 2018, Iss. 4. P. 2–7.

60. Synthesis of new 1,4-benzodioxanyl-1,2,4-triazole derivatives / A. B. Sargsyan et al. *Russian Journal of General Chemistry*. 2018. Vol. 88, Iss. 4. P. 839–842.

61. Pruglo Ye. S. Synthesis, physical and chemical properties and anxiolytic activity of 2-(4-(R-arylidenamino)-5-methyl-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and their salts. *Scientific Journal «ScienceRise: Pharmaceutical Science»*. 2018. Vol. 13. P. 19–25.

62. Rud A. M., Kaplaushenko A. G., Yurchenko I. O. Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Zaporozhye medical journal*. 2018. Vol. 20, Iss. 1. P. 105–109.

63. Синтез і гостра токсичність солей 2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)-2-(карбоксиметилтіо)-карбонотіоїл)гідразіноацетатних кислот / А. Г. Каплаушенко та ін. *Актуальні питання фармац. та мед. науки та практики : зб. наук. ст.* Запоріжжя, 2008. С. 87–92.

64. Синтез, фізико-хімічні властивості та біологічна активність солей 2-(5-R`-4-R-1,2,4-тріазол-3-ілтіо) ацетатних кислот / О. І. Панасенко та ін. *Вісник Полтавської держ. аграрної академії*. 2007. № 3. С. 27–28.

65. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл)-)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 2 (83). С. 107–111.

66. The study of acid-base properties of 5-(4-methoxyphenyl, 3,4,5-trimethoxyphenyl)-1,2,4-triazole-3-thioacetic acids and their salts / Y. G. Samelyuk et al. *Intellectual Archive*. 2013. Vol. 2, Iss. 6. P. 80–88.

67. Shcherbak M. A. Kaplaushenko A. G. The study of acid-base properties of 2-(4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Intellectual Archive*. 2014. Vol. 3, Iss. 2. P. 28–34.

68. Kucheryavyi Yu. N., Kaplaushenko A. G., Pruhlo E. S. Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phenoxyethyl)-4-R₁-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Запорізький медичний журнал*. 2014. № 6. P. 101-104.

69. Пругло Є. С. Синтез і дослідження фізико-хімічних властивостей солей 2-(5-(2-бромфеніл)-4-аміно-4H-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатної кислоти.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018. № 1 (26). С. 12–16.

70. Synthesis and Crystal Structure of Novel Sulfone Derivatives Containing 1,2,4-Triazole Moieties / X. Weiming et al. *Molecules*. 2010. Vol. 15. P. 766–779.

71. Рудь А. М., Каплаушенко А. Г., Самелюк Ю. Г. Синтез нових алкілсульфоніл(сульфініл) похідних 1,2,4-тріазолу на основі (3-(алкілтіо)-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 1 (26). С. 23–28

72. Kareem M. M. Synthesis, characterization and study the physical properties of new 1,2,4-triazoles mannich-base derivatives. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. 2018. Vol. 454, Iss. 1. P. 1–14

73. Kavitha S., Jagadeesh K. E. Stepwise synthesis and characterization of newly synthesized 1,2,4-triazole derivatives. *International journal of pharmaceutical, chemical and biological sciences*. 2018. Vol. 8. P. 139–146.

74. Synthesis, characterization and biological activity of new 3-substitued-4-amino-5-hydrazino-1,2,4-triazole Schiff bases and their Cu(II) complexes: a new approach to CuO nanoparticles for photocatalytic degradation of methylene blue dye / Y. N. Mostafa et al. *J Inorg Organomet Polym*. 2017. Vol. 27. P. 1220–1233.

75. Synthesis of novel derivatives of 4-amino-3-(2-furyl)-5-mercapto-1,2,4-triazole as potential HIV-1 NNRTIs / Jingde Wu et al. *Molecules*. 2007. Vol. № 12. P. 2003-2016.

76. Syntheses of diheterocyclic compounds based on 2-thioacetohydrazide-5,7-dimethyl-1,2,4-triazolo[1,5-*a*]-pyrimidine / Z. Liu et al. *Molecules*. 2008. Vol. 13. P. 1353–1360.

77. Safonov A. A. Synthesis of novel 5,5'-(*R*-diylbis(sulfanediyl)) bis(3-(thiophen-2-ylmethyl)-4*H*-1,2,4-triazole-4-amines). *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 1 (54). С. 51–54.

78. 5-Amino-3-carboxy-1*H*-1,2,4-triazol-4-ium nitrate monohydrate/ Berrah F. et al. *Acta Crystallographica*. 2012. E 68. P. 1116.

79. 5-Amino-1*H*-1,2,4-triazole-4-ium hydrogen oxalate / M. Essid et al. *Acta Crystallographica*. 2013. E 69. P. 1279.

80. 3-Benzylsulfanyl-1*H*-1,2,4-triazol-5-amine / S. Zhang et al. *Acta Crystallographica*. 2010. E 68. P. 83.

81. Hany A. E. Mohamed A., Hamdy M. A. Synthesis of 1,2,4-triazole derivatives and evaluation of their antioxidant activity. *J. Adv. Biomed. & Pharm. Sci.* 2018. Vol. 1. P. 1–5.

82. Простой способ получения 3,5-динитримино-1,2,4-триазола и его солей / А. М. Астахов и др. *Химия гетероциклических соединений*. 2017. № 53. С. 722–727.

83. Novel 1,2,4-triazole derivatives as potential anticancer agents: Design, synthesis, molecular docking and mechanistic studies / A. E. Hany et al. *Bioorganic Chemistry*. 2018. № 76. С. 314–325.

84. Design, synthesis and biological evaluation of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potent angiotensin converting enzyme inhibitors and antioxidant activities / I. Saadaoui et al. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1180. P. 344-354

85. Ponnukalai P. U., Natarajan R. Probing the potency of triazole tethered Schiff base complexes and the effect of substituents on their biological attributes. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2018. Vol. 116. P. 194–207.

86. 4-Amino-3-hydrazino-1,2,4-triazole: a precursor for the preparation of divalent energetic materials / Q. Lin et al. *Central European journal of energetic materials*. 2018. Vol. 15 (1). P. 18–29

87. Syntheses of novel 4-substituted N-(5-amino-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl)pyridine-3-sulfonamide derivatives with potential antifungal activity / K. Szafranski et al. *Molecules*. 2017. Vol. 22. P. 1-17.

88. Синтез функционализированных производных триазоло[1,5-*a*]пиримидина / Н. В. Чечина и др. *Химия гетероциклических соединений*. 2018. № 54. С. 58–62.

89. Studies on the synthesis of some new 1,2,4-triazoles derivatives and evaluation for their anti-fungal activity profiles / M. Akram et al. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017. Vol. 4. P. 2349–7750

90. Synthesis and antimicrobial activities of some new 1,2,4-triazole derivatives / H. Bektaş et al. *Molecules*. 2010. Vol. 15. P. 2427-2438.

91. An efficient green synthesis of novel 1*H*-imidazo[1,2-*a*]imidazole-3-amine and imidazo[2,1-*c*][1,2,4]triazole-5-amine derivatives via Strecker reaction under controlled microwave heating / K. U. Sadek et al. *Green processing and synthesis*. 2019. Vol. 8, Iss. 1. P. 297-301.

92. Szabo, J., Greiner, J., & Maas, G. Derivatives of the triaminoguanidinium ion, 5. Acylation of triaminoguanidines leading to symmetrical tris(acylamino)guanidines and mesoionic 1,2,4-triazolium-3-aminides. *Beilstein Journal Of Organic Chemistry*. 2017. Vol. 13. P. 579–588

93. Каплашенко А. Г. Хімічні властивості аміно- і тіозаміщених 1,2,4-тріазолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 1 (17). С. 101–106.

94. Method-dependent epidemiological cutoff values for detection of triazole resistance in *Candida* and *Aspergillus* species for the Sensititre Yeastone colorimetric broth and etest agar diffusion methods / A. Espinel-Ingroff et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63, Iss. 1. P. 1651-1664.

95. Gautier-Veyret E., Truffot, A., Bailly S. Inflammation is a potential risk factor of voriconazole overdose in hematological patients. *Fundamental and Clinical Pharmacology*. 2019. Vol. 33, Iss. 2. P. 232-238.

96. UPLC-MS/MS method for the simultaneous determination of imatinib, voriconazole and their metabolites concentrations in rat plasma / R.-A. Xu et al. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 2019. Vol. 166. P. 6-12.

97. Outcomes by MIC values for patients treated with isavuconazole or voriconazole for invasive aspergillosis in the phase 3 seCURE and vital trials / D. R. Andes et al. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019. Vol. 63, Iss. 1. P. 1634-1650.

98. The changes of antifungal susceptibilities caused by the phenotypic switching of *Candida* species in 229 patients with vulvovaginal candidiasis / Y. Tang et al. *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2019. Vol. 33, Iss. 1. P. 644-668.

99. Correlation between antifungal resistance and virulence factors in *Candida albicans* recovered from vaginal specimens / H. H. El-Houssaini et al. *Microbial Pathogenesis*. 2019. Vol. 128. P. 13-19.

100. Species distribution and antifungal drug susceptibilities of yeasts isolated from the blood samples of patients with candidemia / E. Lindberg et al. *Scientific Reports*. 2019. Vol. 9, Iss. 1. P. 3838-3850.

101. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer / A. Howell et al. *Lancet*. 2005. Vol. 365, Iss. 9453. P. 60-62.

102. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: First results of the ATAC randomised trial / M. Baum et al. *Lancet*. 2002. Vol. 359, Iss. 9324. P. 2131-2139.

103. Chin A. L., Bentley J. P., Pollom E. L. The impact of state parity laws on copayments for and adherence to oral endocrine therapy for breast cancer. *Cancer*. 2019. Vol. 125, Iss. 3. P. 374-381.

104. Bioequivalence of oral formulations of anastrozole in healthy chinese male volunteers: a randomized, single-dose, two-period, two-sequence crossover study / J. Chen et al. *Clinical Pharmacology in Drug Development*. 2019. Vol. 8, Iss. 2. P. 217-222.

105. Breast cancer cell-induced platelet activation is compounded by tamoxifen and anastrozole in vitro / K. Pather et al. *Thrombosis Research*. Vol. 177. P. 51-58.

106. Bhavsar D., Gajjar J., Sawant K. Formulation and development of smart pH responsive mesoporous silica nanoparticles for breast cancer targeted delivery of anastrozole: In vitro and in vivo characterizations. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2019. Vol. 279. P. 107-116.

107. Lonning P. E. Geisler J., Dowsett M. Pharmacological and clinical profile of anastrozole. *Breast. Cancer Research and Treatment*. 1998. Vol. 49. P. 853–857.

108. Anastrozole (“Arimidex”) versus tamoxifen as first – line therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of the double – blind cross – over SAKK trial 21/95 – a sub – study of the TARGET (Tamoxifen or “Arimidex” Randomized Group Efficacy and Tolerability) trial / B. Thurlimann et al. *Breast Cancer Res. Treat.* 2004. 85. P. 247–254.

109. Coleman R. Effect of anastrozole on bone mineral density and bone fractures: results from the ‘Arimidex’ (anastrozole), Tamoxifen, alone or in combination (ATAC) trial. *European Journal Of Cancer Supplements*. Vol. 2 (3). P. 140.

110. Bozkaya Y., Erdem G. U., Demirci N. S. In case of anastrozole-related hallucinations, can switching to letrozole be a treatment option? A case report and literature review. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2019. Vol. 25, Iss. 3. P. 754-757.

111. Randomized phase II study evaluating palbociclib in addition to letrozole as neoadjuvant therapy in estrogen receptor–positive early breast cancer: Pallet trial / S. Johnston et al. *Journal of Clinical Oncology*. 2019. Vol. 37, Iss. 3. P. 178-189.

112. A randomized controlled trial of combination letrozole and clomiphene citrate or letrozole alone for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome / R. B. Mejia et al. *Fertility and Sterility*. 2019. Vol. 111, Iss. 3. P. 571-578.

113. Ragy M., Abdel-Hamid H., Toni N. Pathophysiological changes in experimental polycystic ovary syndrome in female albino rats: Using either hemin or L-arginine. *Journal Of Cellular Physiology*. 2018. Vol. 234, Iss. 6. P. 8426-8435.

114. Comparison of effects of diet on mammary cancer: Efficacy of various preventive agents and metabolomic changes of different diets and agents / R. A. Lubet et al. *Cancer Prevention Research*. 2018. Vol. 18, Iss. 12. P. 831-840.

115. Mitwally M. F., Casper R. F. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil Steril*. 2001. Vol. 75. P. 305–309.

116. Георгиевский Г. В. Биологическая активность производных 1,2,4-триазола. *Фармаком*. 2006. № 3. С. 27–31.

117. Георгиевский Г. В. Целенаправленный поиск новых фармакологически активных средств в ряду производных триазола. *Фармаком*. 2007. № 2. С. 60–66.

118. 7-Chloro-1,5-dihydro-8-(1,2,4-triazol-4-yl)-4-oxo-1,2,4-triazolo[1,5- α]quinoxaline-2-carboxylates as novel highly selective AMPA receptor antagonists / D. Calarsi, V. Colotta, F. Varano, et al. *J. Med. Chem.* 2000. Vol. 43, Iss. 21. P. 3824–3826.

119. Shaker Raafat M., Aly Ashraf A. Recent trends in the chemistry of 4-amino-1,2,4-triazole-3-thiones. *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* 2006. Vol. 181, Iss. 11. P. 2577–2613.

120. Danilchenko D. M., Safonov A. A. Diuretic activity of 2-((4-amino-5-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetohydrazides. *Problems of pharmacy*. 2017. Vol. 3. P. 517–519.

121. Modification and biological evaluation of a series of 1,5-diaryl-1,2,4-triazole compounds as novel agents against pancreatic cancer metastasis through targeting myoferlin / Yu. Q. Li et al. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 10, Iss. 62. С. 4949-4966.

122. Synthesis of platinum complexes with 2-(5-perfluoroalkyl-1,2,4-oxadiazol-3-yl)-pyridine and 2-(3-perfluoroalkyl-1-methyl-1,2,4-triazole-5-yl)-pyridine ligands and their in vitro antitumor activity / S. Rubino et al. *J. Inorganic Biochem.* 2016. Vol. 155. P. 92–100.

123. In vitro cytotoxic and in vivo antitumoral activities of some aminomethyl derivatives of 2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-thiones — Evaluation of their acetylcholinesterase and carbonic anhydrase enzymes inhibition profiles / İ. Timur et al. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 2019. Vol. 33, Iss. 1. P. 1-14.

124. Synthesis and antitumor activities of new *N*-(5-benzylthiazol-2-yl)-2-(heteryl-5-ylsulfanyl)-acetamides / Y. V. Ostapiuk et al. *Biopolymers and Cell*. 2018. Vol. 34, Iss. 1. P. 59-71.

125. In vitro and histological investigation of antitumor effect of some triazole compounds in colon cancer cell line / A. E. Parlak et al. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2019. Vol. 120. Iss. 2. P. 2634-2641.

126. Synthesis and Antitumor Activity of Novel 1-Substituted 3-(4,5-Substituted 1,2,4-Triazol-3-yl)- β -carboline Derivatives / G. B. Brand et al. *Synthesis (Germany)*. 2019. Vol. 51, Iss. 2. P. 573-577.

127. Design, synthesis and biological evaluation of novel 7-amino-[1,2,4]triazolo[4,3-*f*]pteridinone, and 7-aminotetrazolo[1,5-*f*]pteridinone derivative as potent antitumor agents / Y. Hou et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019. Vol. 1. P. 690-709.

128. Studies on pyrazine derivatives. XL. Synthesis, reactivity, and tuberculostatic activity of 4-hydroxyalkyl-5-pyrazinyl-4*H*-[1,2,4]-triazole-3-thiones / H. Foks et al. *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* 2004. Vol. 179, Iss. 12. P. 2519–2526.

129. Gobis K., Foks H., Zwolska Z., Augustynowicz-Kopeć E. Synthesis, reaction and tuberculostatic activity of *N*-methyl-*N'*-(pyrazine-2-carbonyl)-hydrazinecarbodithionic acid methyl ester. *Phosp., Sulfur and Silicon and Relat. Elem.* 2006. Vol. 181, Iss. 5. P. 965–975.

130. Synthesis and biological activity of (*Z*) and (*E*) isomers of 3-(3,4-diaryl-1,2,4-triazole-5-yl)prop-2-enoic acid / B. Modzelevska-Banachiewicz et al. *Monatsh Chem*. 2009. Vol. 140, Iss. 4. P. 439–444.

131. Gotsulya A. S. Actoprotective properties of 7'-((3-thio-4-methyl-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)methyl)theophylline derivatives. *Problems of pharmacy*. 2016. Vol. 3. P. 104–107.

132. Odyntsova V. M., Pruglo Y. S. Synthesis, physical-chemical properties and the study of anti-hypoxemic activity of 5-(adamantane-1-yl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-thion alkyl derivatives. *Problems of pharmacy*. 2015. Vol. 2. P. 4.

133. Design, synthesis and biological evaluation of Schiff bases of 4-amino-1,2,4-triazole derivatives as potent angiotensin converting enzyme inhibitors and antioxidant activities / I. Saadaoui et al. *Journal of Molecular Structure*. 2019. Vol. 1180. P. 344-354.

134. Synthesis and evaluation of antibacterial and antioxidant activity of novel 2-phenyl-quinoline analogs derivatized at position 4 with aromatically substituted 4H-1,2,4-triazoles / D. Verbanac et al. *J. Enzyme Inhibition and Med. Chem.* 2016. Vol. 31. P. 7.

135. Synthesis, antibacterial, antielastase, antiurease and antioxidant activities of new methoxy substituted bis-1,2,4-triazole derivatives / B. B. Sokmen et al. *J. Enzyme Inhibition and Med. Chem.* 2011. Vol. 28. P. 6

136. Synthesis of some new 1,2,4-triazoles, their Mannich and Schiff bases and evaluation of their antimicrobial activities / Bayrak H. et al. *European Journal Of Medicinal Chemistry*. 2009. Vol. 44, Iss. 3. P. 1057–1066.

137. Purohit M., Mayur Y. C. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antimicrobial studies of 1,4-bis(4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)butanes. *Med. Chem. Res.* 2010. Vol. 11. P. 170–175.

138. Design and synthesis of novel 4-hydrazone functionalized/1,2,4-triazole fused pyrido[2,3-*d*]pyrimidine derivatives, their evaluation for antifungal activity and docking studies/ N. R. Appha et al. *Medicinal Chemistry Research*. 2019. Vol. 9, Iss. 28. P. 1509-1528.

139. Deohate P. P., Berad B. N. Synthesis, characterization and antimicrobial study of substituted bis[1,3,4]-oxadiazoline, bis-[1,3,4]-triazole and bis-[1,2,4]-triazole derivatives. *J. Indian. Chem. Soc.* 2008. Vol. 85, Vol. 11. P. 1153–1158.

140. Udipi R. H., Sudheendra, Bh. Design, synthesis and biological activity of certain 3,4-disubstituted-5-mercapto-1,2,4-triazoles and their hydrazino derivatives. *Bull. Korean Chem. Soc.* 2007. Vol. 28, Iss. 12. P. 2235–2240.

141. Danilchenko D. M., Parchenko V. V. Antimicrobial activity of new 5-(furan-2-yl)-4-amino-1,2,4-triazole-3-thiol derivatives. *Problems of pharmacy*. 2017. № 19. P. 105–107.

142. Synthesis, antimicrobial, anticancer evaluation and QSAR studies of N'-substituted benzylidene/2-hydroxynaphthalen-1-ylmethylene/3-phenylallylidene/5-oxopentylidene-4-(2-oxo-2-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)methylamino)benzohydrazides / S. Tahlan et al. *Arabian J. Chem.* 2017. Vol. 10. P. 2009–2017.

143. Synthesis and antimicrobial activity of 3,5-R-4-(3-(5-nitrofuranyl)-allylidenamino)-1-R₁-4H-1,2,4-triazole halides derivatives / T. S. Brytanova et al. *Problems of pharmacy.* 2015. Vol. 2. P. 97–100.

144. The study of antimicrobial activity of 2-((4-R-3-(morpholinomethylene)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts / R. O. Shcherbyna et al. *Problems of pharmacy.* 2016. Vol. 4. P. 97–100.

145. Farhan M. E., Assy M. G. Heterocyclization of isoniazid: Synthesis and antimicrobial activity of some new pyrimidine, 1,3-thiazole, 1,2,4-thiadiazole, and 1,2,4-triazole derivatives derived from isoniazid. *Egyptian Journal of Chemistry.* 2019. Vol. 62, Iss. 2. P. 171-180.

146. Antimicrobial activity screening of some hydrazinecarbothioamides and heterocyclic compounds / Ş.-F. Bărbuceanu et al. *Farmacia.* 2016. Vol. 64, Iss. 2. P. 237-243.

147. Chand M., Kaushik R., Chand Jain S. Synthesis and antimicrobial and antioxidant activities of hybrid molecules containing benzotriazole and 1,2,4-triazole. *Turkish Journal of Chemistry.* 2018. Vol. 42, Iss. 6. P. 1663-1677.

148. Shirinzadeh H., Süzen S., Altanlar N., Westwell A. D. Antimicrobial activities of new indole derivatives containing 1,2,4-triazole, 1,3,4-thiadiazole and carbothioamide. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2018. Vol. 15, Iss. 3. P. 291-297.

149. Microwave-assisted synthesis and antifungal activity of some new 1H-1,2,4-triazole derivatives / B. Kahveci et al. *Russian J. of Organic Chemistry.* 2008. Vol. 44, Iss. 12. P. 1816–1820.

150. Gumber K., Sidhu A., Kaur R. Sonochemical synthesis of novel magnesium 1,2,4-triazole-1-carbodithioate nanoparticles as antifungals. *Appl. Nanosci.* 2017. Vol. 7. P. 95–100.

151. Synthesis, antifungal evaluation and in silico study of novel Schiff bases derived from 4-amino-5(3,5-dimethoxy-phenyl)-4*H*-1,2,4-triazol-3-thiol / N. S. Hari Narayana Moorthy et al. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017. Vol. 10, Sup. 2. P. S3239-S3244.

152. Design and synthesis of some novel 1,2,4-triazole-3-yl-mercapto derivatives as potential anti-candida agents / A.-I. Pricopie et al. *Farmacia*. 2018. Vol. 66, Iss. 6. P. 948-958.

153. Two Cu(II) complexes of 1,2,4-triazole fungicides with enhanced antifungal activities / J. Li et al. *Polyhedron*. 2019. Vol. 157. P. 163-169.

154. Two Cu(II)-triadimenol complexes as potential fungicides: synergistic actions and DFT calculations† / J. Li et al. *Royal Soc. Chem*. 2018. Vol. 8. P. 2933–2940.

155. Microwave assisted synthesis, antifungal activity, DFT and SAR study of 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridine derivatives containing hydrazone moieties / M. Jin-Xia et al. *Chem. Central J*. 2016. Vol. 10. P. 9.

156. Synthesis, characterization and anti-inflammatory evaluation of some new 2-(3-fluorobiphenyl-4-yl) propanoic acid derivatives / A. W. Naser et al. *Int. J. Pharm. Sci. Res*. 2017. Vol. 8. P. 1598–1605.

157. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of 5-(1-benzyl-1*H*-[1,2,3]triazol-4-yl)-4-phenyl-4*H*-[1,2,4]triazole-3-thiol derivatives / C. Liu et al. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2018. Vol. 52, Iss. 3. P. 505–513.

158. Молочная железа. Рак и предраковые заболевания / под. ред. В. И. Тарутинова. К., 2006. С. 241–248, 366–370.

159. Synthesis and characterization of 1,2,4-triazole containing hydrazide-hydrazones derived from (S)-naproxen as anticancer agents / M. İ. Han et al. *Marmara Pharmaceutical Journal*. 2018. Vol. 22, Iss. 4. P. 559-569.

160. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzo[4,5]thiazolo[2,3-*c*][1,2,4]triazole derivatives as potential anticancer agents /

A. H. Abdelazeem et al. *Acta Poloniae Pharmaceutica. Drug Research.* 2018. Vol. 75, Iss. 3. P. 625-636.

161. Miller W. R., Eds W. R., Ingle J. N. Endocrine therapy in breast cancer. *N.-Y. Basel: Marcel Dekker. Inc.*, 2002. 378 p.

162. Design, synthesis and biological activity evaluation of S-substituted 1H-5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives as antiproliferative agents in colorectal cancer / M. Mioc et al. *Frontiers in Chemistry.* 2018. Vol. 16. P. 1–19.

163. Design, synthesis and pharmaco-toxicological assessment of 5-mercapto-1,2,4-triazole derivatives with antibacterial and antiproliferative activity / M. Mioc et al. *Int. J. Oncol.* 2018. Vol. 50. P. 9.

164. New derivative of 1,2,4-triazole-3-thione (TP427) potentiates the anticonvulsant action of valproate, but not that of carbamazepine, phenytoin or phenobarbital in the mouse tonic-clonic seizure model / J. J. Łuszczki et al. *Pharmacological Reports.* 2019. Vol. 71, Iss. 2. P. 299-305.

165. An investigation of supramolecular synthons in 1,2,4-triazole-3(4H)-thione compounds. X-ray crystal structures, energetic and Hirshfeld surface analysis/ A. Saeed et al. *Journal of Molecular Structure.* 2019. Vol. 1195. P. 796-806.

166. Shcherbyna R. O. Synthesis and research of the impact of new derivatives of 4-R-3(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-5-thiol on cultural attributes of pathogenic *M. bovis*. *Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences.* 2018. Vol. 9.2. P. 70-79.

167. Каплаушенко Т. М., Панасенко О. І., Кучеряву Ю. М. Research of the synthetic and chemical properties of 3-alkylsulfonyl-5-(chinoline-2-yl, 2-hydroxychinoline-4-yl)-4-R₁-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazoles. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research.* 2017. Vol. 10, Issue 1. P. 1–3.

168. Каплаушенко Т. М. Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення в ряду 5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4-R₁-2,4-дигідро-3H-1,2,4-тріазол-3-тіонів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2016. № 2 (21). С. 20–25.

169. Гепатопротекторна активність похідних 1,2,4-триазол-3-тіону, які містять за С5 атомом вуглецю гідрокси(феніл)метильний замісник / А. М. Рудь та ін. *Український біофармацевтичний журнал*. 2018. № 3 (56). С. 10–15.

170. Синтез нових похідних 4H-1,2,4-триазол-3-тіолу з 2-(2,6-дихлорофеніламіно)бензильним фрагментом у молекулах та їхня протизапальна активність / Ю. Л. Шепета та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 1 (20). С. 18–25.

171. Комп'ютерне прогнозування можливих видів біологічної активності S-похідних 1,2,4-триазола / А. С. Гоцуля та ін. *Запоріжж. мед. журн.* 2008. № 1. С. 122–124.

172. Пругло Є. С. Синтез і будова нових алкілпохідних 4-аміно-5-(2-R₁-феніл)-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 2 (24). С. 129–134.

173. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1H-tetrazole-1-yl)methyl)-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*. 2018. Vol. 1, Iss. 10. P. 26–30.

174. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту 5-R-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Актуальні питання клінічної медицини* : матер. ІХ Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, Запоріжжя, 30 жовт. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 28–29.

175. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту R₁-1,2,4-триазол-3-тіолів. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2016* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 24-25 берез. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 55–56.

176. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 5-(1,2,3,4-тетразол-1-іл)-4-R₁-1,2,4-триазол-3-тіолів. *«Хист»*, *Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених* : матер. ІІІ міжнар. медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих учених «Пріоритети та

перспективи молодіжної науки» ВІМСО 2016. Чернівці, 6-8 квіт. 2016 р., Чернівці: СНТ БДМУ, 2016, випуск 18. С. 582.

177. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту 5-((1*H*-тетразол-1-іл)метил)-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. уч., присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р., Запоріжжя, 2016. С. 226.

178. Казицына Л. А., Куплетская Н. Б. Применение УФ-, ИК-, ЯМР- и масс-спектропии в органической химии. 2-е изд., перераб. и доп. Москва : МГУ, 1979. 240 с.

179. Нифантьев И. Э., Ивченко П. В. Практический курс спектроскопии ядерного магнитного резонанса : метод. разработка. Москва, 2006. 200 с.

180. The study of thione-thiol tautomerism of 4-amino-5-(4-nitrophenyl)- 2,4-dihydro-3*H*-1,2,4-triazole-3-thione by HPLC-MS method / В. А. Varynskyi et al. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*. 2014. Vol. 6. P. 1342–1350.

181. Самелюк Ю. Г., Варинський Б. О. Вивчення тіон-тіольної таутомерії 5-метоксифенільних похідних 3-тіо-1,2,4-тріазолу методом ВЕРХ-МС. *Фармаком*. 2015. № 3–4. С. 54–59.

182. Samelyuk Y. G., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physicochemical properties of 2-(5-methoxy-phenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetonitriles and their iminoethers. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13, № 3 (51). С. 57–62.

183. Каплаушенко А. Г., Рудь А. М. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен-о-, м-, п-бензо)нітрилів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3. С. 8–12.

184. Shcherbak M. A., Kaplaushenko A. G. The study of acid-base properties of 2-(4-amino-5-(2-, 3-, 4-nitrophenyl)-1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Intellectual Archive*. 2014. Vol. 3, Iss. 2. P. 28–34.

185. Рудь А. М., Каплаушенко А. Г., Кучерявий Ю. М. Синтез і фізико-хімічні властивості 3-((5-(гідрокси(феніл)метин)-4- R -4 H -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацето(пропано, метилен- o -, m -, p -бензо)нітрилів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 3 (22). С. 8–12.

186. 4-(((5-(Гідрокси(феніл)метил)-4-феніл-4 H -1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрил, що виявляє діуретичну активність: пат. на винахід 112830 Україна: МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/4196 (2006.01), A61P 7/10 (2006.01). № а 2015 09985; заявл. 13.10.15; опубл. 25.10.16, Бюл. № 20. 5 с.

187. 2-((4-Аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетонітрил, що виявляє діуретичну активність: пат. на корисну модель 98922 Україна: МПК (2015.01) C07D 249/00, A61K31/41 (2006.01). № и 2014 13063; заявл. 05.12.14; опубл. 12.05.15, Бюл. № 9. 4 с.

188. Синтез ацетонитрилов и иминоэфиров 2-(4,5- R)-1 H -1,2,4-тріазол-3-илтіо)ацетатных кислот / А. М. Рудь та ін. *III регіональна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених з всеукраїнською участю «Актуальні проблеми та перспективи розвитку медичних, фармацевтичних та природничих наук»*. Запоріжжя, 2014. С. 202–203.

189. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-(метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацетатних кислот та їх естерів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. № 2 (12). С. 125–128.

190. Каплаушенко Т. М., Панасенко О. І., Самелюк Ю. Г. Синтез та встановлення фізико-хімічних констант 2-(5-(хінолін-2-іл, 2-гідроксихінолін-4-іл)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот та їх естерів. *Фармац. журн.* 2016. № 2. С. 53–59.

191. Pruhlo E. S., Kaplaushenko A. G., Kucheryavyy Yu. N. Synthesis and diuretic activity of 2-(5-(phoxymethyl)-4- R_1 -1,2,4-triazole-3-ylthio)acetic acids and their salts. *Запоріж. мед. журн.* 2014. № 6. Р. 101-104.

192. Пругло Є. С. Антиоксидантна активність солей 2-(5-R-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)оцтових кислот. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. Запоріжжя. 2017. Т. 10, № 3 (25). С. 311–315.

193. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Синтез та фізико-хімічні дослідження гідразидів та іліденгідразидів 2-(5-(4-метоксифеніл), (3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот. *Фармацевтичний журнал*. 2013. № 4. С. 65–71.

194. Синтез і фізико-хімічні властивості естерів 2-((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових і 3-(((5-(гідрокси(феніл)метил)-4-R-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)бензойних кислот / А. М. Рудь та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. Т. 10, № 3 (25). С. 278–282

195. Каплаушенко А. Г., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Синтез, фізико-хімічні та біологічні властивості 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-тріазол-3-тіо)-ацетатних кислот. *Фармац. журн.* 2008. № 2. С. 67–72.

196. Каплаушенко Т. М., Панасенко О. І., Кучерявий Ю. М. Окиснення 2-(5-(хінолін-2-іл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етанової кислоти та їх естерів до 3-ілфульфініл- та 3-ілсульфонілпохідних. *Укр. біофармац. журн.* 2016. № 4 (45). С. 68–72.

197. Ігнатова Т. В., Каплаушенко А. Г., Фролова Ю. С. Створення, дослідження фізичних і хімічних властивостей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових(пропанових, бензойних)кислот і солей 2-((4-R-5-фенетил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етанових кислот. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2019. Т. 12, № 2 (30). С. 123-128.

198. Studying the influence of 2-((4-R-3- (morfolinomethylen)-4H-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acid salts on growth and progress of corn sprouts / R. O. Shcherbyna et al. *Український біофармацевтичний журнал*. 2017, № 1 (48). С. 26-29.

199. Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2. С. 32–37.

200. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіо)-алканових (аренових) кислот та їх солей. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : матер. V регіон. Наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених, Запоріжжя, 26 лист. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 177.

201. Гепатопротекторна активність похідних 1,2,4-тріазол-3-тіону, які містять за С5 атомом вуглецю гідрокси(феніл)метильний замісник / А. М. Рудь та ін. *Укр. біофармац. журн*. 2018. № 3 (56). С. 10-15.

202. Встановлення показників діуретичної дії (3-тіо-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх похідних / А. М. Рудь та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. № 2. С. 215–219.

203. Пругло Є. С. Вплив 4-бензиліденаміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів і солей 2-(4-аміно-5-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних кислот на центральний компонент ноцицептивної системи. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2 (21). С. 57-61.

204. Shcherbyna R. O., Panasenko O. I., Knysh Ye. H. The studying of antioxidant activity of salts 2-((4-*R*-3-(morpholinomethylen)-4*H*-1,2,4-triazole-5-yl)thio)acetic acids. *Ukrains'kij biofarmaceutičnij žurnal*. 2016. № 1 (42). С. 37-48.

205. Rud A. M., Kaplaushenko A. G., Yurchenko I. O. Synthesis, physical and chemical properties of 2-((5-(hydroxy(phenyl)methyl)-4*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acids and its salts. *Запорізький медичний журнал*. 2018. Т. 20, № 1 (106). С. 105–109.

206. Щербина Р. О. Синтез і фізико-хімічні властивості в ряду солей 2-((4-*R*-3-(морфолінометилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)ацетатних кислот.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2017. Т. 10, № 1. С. 4-8.

207. Shcherbyna R. O., Vashchuk Ye V. Histological study of potassium 2-((4-amino-5-(morpholinomethyl)-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetate (PKR-173) corrective influence on the chickens liver state in the condition of tetracycline hepatitis. *Запорозький медичинський журнал.* 2018. Т. 20, № 3. С. 404-412.

208. Studying Of 2-((5-R-4-R₁-4H-1,2,4-triazole-3-yl)thio)acetic acid salts influence on growth and progress of blackberries (KIOWA Variety) propagules / R. O. Shcherbyna et al. *Research journal of pharmaceutical biological and chemical sciences.* 2017. Vol. 8.3. P. 975-979.

209. Фармакологічний скринінг солей 2-(5-R₁-4-R₂-1,2,4-триазоліл-3-тіо)ацетатних кислот на моделі гострогіпоксичного синдрому / В. Д. Лук'янчук та ін. *Запороз. мед. журн.* 2008. № 4. С. 127–130.

210. Дослідження впливу морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетату на перебіг окислювальної модифікації білків та його антигіпоксична активність на моделі гіпоксії замкнутого простору / А. Г. Каплаушенко та ін. *Укр. біофармац. журн.* 2009. № 5 (5). С. 42–46.

211. Диетиламонію 4-(((3-((1H-тетразол-1-іл)метил)-4-феніл-4,5-дигідро-1H-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)бензоат, що виявляє антигіпоксичну активність: пат. на винахід 114457 Україна: МПК (2017.01) C07D 249/00, A61K 31/41 (2006.01). № а 2016 04948; заявл. 04.05.2016; опубл. 12.06.2017, Бюл. № 11. 5 с.

212. 2-Гідроксиетиламоній 2-((4-аміно-5-(4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)ацетат, що виявляє діуретичну активність: пат. на корисну модель 98917 Україна: МПК C07D 249/00, A61K31/41. № u 2014 13057; заявл. 05.12.14; опубл. 12.05.15, Бюл. № 9. 4 с.

213. Ферум(II) 2-(5-(3-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетат, що виявляє гіпоглікемічну активність: пат. на корисну модель 97632 Україна: МПК (2015.01) C07D 249/00, A61K31/41 (2006.01). № u 2014 10897; заявл. 06.10.14; опубл. 25.03.15, Бюл. № 6. 5 с.

214. Щербина Р. О. Аналіз фармакологічної активності похідних 1,2,4-тріазолу. *Фармацевтичний часопис*. 2014. № 4. С. 145–150.

215. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтію)-ацетатних кислот. *Запорозький медичинський журнал*. 2014. № 2 (83). С. 107–111.

216. Samelyuk Y. G. Kaplaushenko A. G.. The synthesis and physicochemical properties of 2-(5-methoxyphenyl-1*H*-1,2,4-triazole-3-ylthio) acetonitriles and their iminoethers. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2015. Т. 13, вип. 3 (51). С. 57–62.

217. Отримання 2-(5-(2-,3-,4-метоксифеніл)-1*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтію)ацетімідатів / А. О. Токаренко та ін. *Сучасні аспекти медицини і фармації*. 2015. Т. 13. С. 18-25.

218. Пропіл 3-((5-((1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тію)пропанімідат гідрогенхлорид, що проявляє гіпоглікемічну активність: пат. на винахід 113818 Україна: МПК (2017.01) C07D 249/00, A61K 31/41 (2006.01). № а 2016 04948; заявл. 04.05.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. № 5. 6 с.

219. Зильберман Е. Н. Химия нитрилов. М.: Химия. 1972. 448 с.

220. Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physicochemical properties of alkyl-2-(3-thio-5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)ethan(propan,benz)imidates. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Vol. 16, Iss. 4 (64). P. 11-17.

221. Синтез, свойства и биологическая активность 3-(2-пиридил)амино-2-циано- и 3-(2-пиридил)амино-2-ацетилакриламидов / Е. А. Сергеева и др. *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 4. С. 308–314.

222. The research on creation the dosage form based on 3-(4-nitrophenyl)-5-(nonylsulfonyl)-1,2,4-triazol-4-amine / М. А. Shcherbak et al. *Запороз. мед. журн.* 2014. № 4. С. 82–85.

223. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis and physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-

amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk, ar, heter)ylmethanimines. *Запорізький медичний журнал*. 2017. № 1. С. 100–104.

224. Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. Синтез, фізико-хімічні властивості та подальші перетворення 5-(3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх іліденамінопохідних. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2013. Т. 12, № 2. С. 129–132.

225. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей 6-(5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метил-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-іл)-(алк, ар, гетер)ілметанімінів та їх відновлення. *Нанотехнології у фармації та медицині* : матер. Укр. наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю. Харків, 19-20 квіт. 2017 р. X., 2017. С. 21.

226. Nomenclature of Organic Chemistry, Sections A, B, C, D, E, F, and H. Pergamon Press. Oxford, 1979. Copyright 1979 IUPAC.

227. Номенклатурні системи в контексті розвитку теоретичних уявлень в органічній хімії / О. Ковтун та ін. *Проблеми укр. термінології: зб. наук. праць*. 2012. С. 73–77.

228. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. X. : РІРЕГ, 2001. 556 с.

229. Державна Фармакопея України / Держ. п-во «Науково-експертний фармакопейний центр». 1-е вид. X. : РІРЕГ, 2004. 1 допов. 520 с.

230. Чернышева А. В. Синтез и свойства 5-амино-1,2,4-триазол-3-илалканкарбоновых кислот и их производных: дис. ... канд. техн. наук : 05.17.04. Иваново, 2009. 144 с.

231. Гуліна Ю. С. Синтез, дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазолу. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 151.

232. Синтез 7-арил-6,7-дигідротетразоло[1,5-*a*]піримідин-5(4*H*)-онів / Н. В. Світлична та ін. *Журнал органічної та фармацевтичної хімії*. 2014. Т. 12, вип. 1 (45). С. 47–50.

233. Фролова Ю. С. Відновлення (2,3,4)-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та встановлення їх фізико-хімічних властивостей. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : матер. наук.-практич. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених. Запоріжжя, 9 груд. 2017 р., Запоріжжя, 2017. С. 141-142.

234. Small Molecule Conformational Preferences Derived from Crystal Structure Data. A Medicinal Chemistry Focused Analysis / К. А. Bramelt et al. *Journal Of Chemical Information And Modeling*. 2008. Vol. 48, № 1. P. 1-24.

235. Ацетилирование арил(пиридил)замещённых 3-амино-1,2,4-тризолов / Л. Г. Бобошко и др. *Журнал орг. та фарм. хімії*. 2011. Т. 9, вип. 4 (36). С. 42-54.

236. Каплаушенко А. Г., Кравець Д. С., Чадова Л. В. Синтез і антиоксидантна активність N-(2-(5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіо)ацето)гідразидів. *Медична хімія*. 2008. № 3 (10). С. 50–53.

237. Діуретична активність 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх S-похідних / А. Г. Каплаушенко та ін. *Фармац. журн.* 2008. № 4. С. 57–63.

238. Антиоксидантна активність деяких похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло та ін. *Фармац. часопис*. 2010. № 1 (10). С. 61–65.

239. Протизапальна активність 5-R-4-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх тіопохідних / А. Г. Каплаушенко та ін. *Медична хімія*. 2008. № 4 (10). С. 59–64.

240. Гостра токсичність 4-аміно-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх похідних / М. О. Щербак та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2014. № 3. С. 63–66.

241. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г. Гостра токсичність 5-(2-, 3-, 4-метоксифеніл(3,4,5-три-метоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-тіонів та їх

тіопохідних. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3 (19). С. 57–60.

242. Гостра токсичність, антигіпоксична з термопротекторними властивостями і проти ішемічна активність морфолінію 2-(5-(4-піридил)-4-(2-метоксифеніл)-1,2,4-триазол-3-ілтіо)ацетату / А. Г. Каплаушенко та ін. *Фармац. журн.* 2010. № 1. С. 62–65.

243. Каплаушенко А. Г. Взаємозв'язок між гострою токсичністю й дослідженими видами фармакологічної активності 4-моно- й 4,5-дизаміщених 1,2,4-триазол-3-тіону та їх S-похідних. *Запорозж. мед. журн.* 2010. № 4. 2010. С. 80–82.

244. Прозоровский В. Б. О выборе метода построения кривой летальности и определение средней летальной дозы. *Журн. общей биологии*. 1960. Т. 21, № 3. С. 221–228.

245. Сидоров К. К. О классификации токсичности ядов при парентеральных способах введения. *Токсикология новых пром. веществ*. Москва. 1973. Вып. 13. С. 45–71.

246. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-триазолу, що містять в своєму складі ядро 1H-тетразолу. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019. 6 (36). С. 23-30.

247. Фролова Ю. С. Токсикологічні властивості 5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-1,2,4-триазол-3-тіолів та його похідних. *Нанотехнології у фармації та медицині* : матер. II Укр. наук.-практ. інтернет-конфер. з міжнар. участю. Харків, 19-20 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 90.

248. Пошук нових біологічно активних речовин із протимікробною та протигрибковою активністю в ряду похідних 1,2,4-триазол-3-тіолів із залишками тіофену / В. О. Саліонов та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2017. № 2. С. 186–190.

249. Synthesis and antimicrobial activities of some novel 1,2,4-triazole derivatives / Y. J. Mange et al. *Arab. J. Chem.* 2011. Vol. 6. P. 177–181.

250. Навашин С. Н., Фомина И. П. Рациональная антибиотикотерапия. М.: Медицина, 1982. С. 38–50.

251. Кулешова С. И. Определение активности антибиотиков методом диффузии в агар. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2015. № 3. С. 13–17

252. Establishment of diuretic activity indicators for (3-thio-4-R-4-H-1,2,4-triazole-5-yl)(phenyl)methanols and their derivatives / A. M. Rud et al. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2018. Vol. 2. P. 215-219.

253. Вплив S-похідних 4-R-5-R₁-1,2,4-тріазол-3-тіону на видільну функцію нирок при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло та ін. *Фармац. журн.* 2010. № 6. С. 62–67.

254. Встановлення показників діуретичної дії (3-тіо-4-R-4-H-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх похідних / А. М. Рудь та ін. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2018. Т. 11, № 2 (27). С. 215–219.

255. Пругло Є. С. Діуретична активність 3-(5-бромфуран-2-іл)-4-R-(4H)-1,2,4-тріазол-5-тіонів, їх S-похідних та 2-(5-бромфуран-2-іл)-5-R'-тіазоло[3,2-b][1,2,4]тріазол-6(5H)-онів. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2015. № 3. С. 9–13.

256. 4-(((5-(Гідрокси(феніл)метил)-4-феніл-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил)бензонітрил, що виявляє діуретичну активність: пат. на винахід 112830 Україна: МПК (2016.01) C07D 249/00, A61K 31/4196 (2006.01), A61P 7/10 (2006.01). № а 2015 09985; заявл. 13.10.15; опубл. 25.10.16, Бюл. № 20. 5 с.

257. (4-Аміно-3-(децилтіо)-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанол, що виявляє діуретичну активність: пат. на корисну модель 99044 Україна: МПК (2015.01) C07D 249/00, A61K 31/41 (2006.01). № и 2014 14102; заявл. 29.12.14; опубл. 12.05.15, Бюл. № 9. 4 с.

258. Рудь А. М., Каплаушенко А. Г., Кучерявий Ю. М. Встановлення показників діуретичної активності ряду (4-аміно-5-(алкілтіо)-1,2,4-тріазол-3-іл)(феніл)метанолів. *"Сучасні аспекти медицини і фармації – 2015"* : матер.

всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвячена дню науки, м. Запоріжжя, 14-15 трав. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 16.

259. Берхин Е. Б. Методы изучения действия новых химических соединений на функцию почек. *Хим.-фармац. журн.* 1977. Т. 11, № 5. С. 3–11.

260. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження діуретичної дії в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. III Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 14-15 берез. 2019 р. Х., 2019. С. 279.

261. Самелюк Ю. Г., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. Синтез та актопротекторна активність солей 2-(5-(4-метоксифеніл-(3,4,5-триметоксифеніл)-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних кислот. *Запорізький медичний журнал.* 2014. № 2. С. 107–111.

262. Щербак М. О., Каплаушенко А. Г. Вплив адсорбційних властивостей 3-алкілтіо-5-(2-, 3-, 4-нітрофеніл)-4-аміно-1,2,4-тріазолів на їх токсичність та актопротекторну активність. *Укр. біофармац. журн.* 2014. № 2. С. 68–72.

263. Дослідження актопротекторної активності 1,2,4-тріазол-3-тіолів та їх похідних / Ю. Г. Самелюк та ін. *XVIII міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених* : матеріали конгресу, м. Тернопіль, 28-30 квіт. 2014 р. Т., 2014. С. 271.

264. Сафонов А. А. Актопротекторна активність 4-((*R*-іден)аміно)-5-(тіофен-2-ілметил)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Український біофармацевтичний журнал.* 2016. № 2. С. 32–34.

265. 2-(4-Метил-3-(пропілтіо)-4*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)-1-фенілетан-1-ол, що виявляє актопротекторну активність: пат. на винахід 112042 Україна: МПК А61К 31/4196 (2006.01), С07D 249/08 (2006.01), С07D 249/12 (2006.01). № а 2015 09979; заявл. 13.10.15; опубл. 11.07.16, Бюл. № 13. 5 с.

266. Рудь А. М., Каплаушенко А. Г. Пошук активних гепатопротекторів серед (3-тіо-4-*R*-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів та їх похідних. *"Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2016"* : матеріали

всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, м. Запоріжжя, 24-25 бер. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 72–73.

267. Губский Ю. И. АТФ-азная активность митохондрий печени крыс при остром отравлении тетрахлорметаном. *Укр. биохим. журн.* 1982. Т. 54, № 1. С. 46-50.

268. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації). За редакцією: член-кор. АМН України О. В. Стефанова. К.: Авіцена, 2001 р. 528 с.

269. Михайлюк Є. О. Фармакологічна активність нових похідних 4-R-5-(алкіл-, арил-, гетерил-)-1,2,4-тріазолу при експериментальному токсичному гепатиті : автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук : 15.00.02. Запоріжжя, 2015. 122 с.

270. Поздняков В. С., Иванов Н. Г. Изменение функционального состояния у крыс при воздействии четыреххлористого углерода. *Токсикология новых промышленных хим. веществ.* М.: Медицина, 1979. С. 87-90.

271. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и Excel: учебное пособие. М.: Форум, 2008. 464 с.

272. Фармакологическая коррекция утомления / Ю. Г. Бобков и др. М.: Медицина, 1984. 208 с.

273. Фролова Ю. С. Вивчення актопротекторної активності серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-R-3-гіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених* : матер. конгресу. м. Тернопіль, 15-17 квіт. 2019 р. Т., 2019. С. 231.

274. Рудь А. М., Каплаушенко А. Г. Дослідження антигіпоксичної дії похідних (3-гіо-4-R-1,2,4-тріазол-5-іл)(феніл)метанолів. *"Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016"* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки, м. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 246.

275. Одинцова В. М., Книш Є. Г., Панасенко О. І. Синтез, фізико-хімічні властивості, антигіпоксична активність деяких 5-[[[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-N-R₁-1,3,4-тіадіазол-2-амінів та 5-[[[(5-(адамantan-1-іл)-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)метил]-4-R₁-4H-1,2,4-тріазол-3-тіо.

Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2018. № 1. С. 17–22.

276. Сугак О. А., Панасенко О. І., Книш Є. Г. Антигіпоксична активність бензиліденгідразидів 4-R-5-(тіофен2-ілметил)-1,2,4-тріазол-3-іл)тіооцтової кислоти. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики.* 2017. № 2. С. 147–151.

277. Пошук і експериментальне вивчення потенційних протигіпоксичних засобів: метод. рекомендації / В. Д. Лук'янчук та ін. К.: ДФЦ МОЗ України, 2002. 26 с.

278. Дроздов С. А. Пентоксифиллин в лечении нарушений мозгового кровообращения. *Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова.* 1997. 62-67 с.

279. Сирова Г. О. Вивчення дозозалежних жарознижуючих властивостей нового лікарського засобу. *Український біофармацевтичний журнал.* 2009. Т. 1, № 3. С. 8–11.

280. Щербина Р. О. Дослідження жарознижувальної дії нових S-похідних 1,2,4-тріазолу, що містять морфолінометиленовий замісник. *Фармацевтичний журнал.* 2016. № 3-4. С. 100-104.

281. Гацура В. В. Методы первичного фармакологического исследования биологически активных веществ. М. : Медицина, 1974. 143 с.

282. Паньків В. І. Антигіперглікемічна терапія хворих похилого та старечого віку в умовах реальної клінічної практики. *Международный эндокринологический журнал.* 2018. Т. 14, № 2. С. 199–204.

283. Довідник основних показників діяльності ендокринологічної служби України за 2014 рік. *Ендокринологія.* 2015. Дод. 1. Т. 20, № 1. 38 с.

284. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. World Health Organization, Geneva, 1999. Report Number: WHO/NCD/NCS/99.2.

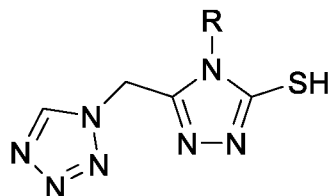
285. Вивчення гіпоглікемічної активності похідних 1,2,4-тріазолу при експериментальній гіперліпідемії / Є. С. Пругло та ін. *Фармац. журн.* 2011. № 1. С. 74–78.

286. Гуліна Ю. С. Вивчення гіпоглікемічної активності в ряду алкіл-2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метилен-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етан(пропан, бенз)імідатів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів*: матер. I Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 30-31 берез. 2017 р. X., 2017. С. 99.

Додаток А

Таблиця А.1

Фізико-хімічні властивості 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)



Сполука	R	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід %	Час утримання, хв.
2.7	H	> 250	C ₄ H ₅ N ₇ S	37,3	5,574
2.8	CH ₃	185–187	C ₅ H ₇ N ₇ S	58,6	7,616
2.9	C ₆ H ₅	193-196	C ₁₀ H ₉ N ₇ S	70,0	4,788

Таблиця А.2

Результати визначення елементного складу 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.7	26,28	2,69	53,56	17,47	26,23	2,75	53,52	17,50
2.8	30,44	3,54	49,78	16,24	30,45	3,58	49,72	16,26
2.9	46,36	3,47	37,82	12,35	46,32	3,50	37,81	12,36

Продовж. дод. А

Таблиця А.3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{тетр.цикл}}$	$\nu_{\text{C=S}}$	$\nu_{\text{-CH}_2\text{-}}^{\text{s/as}}$
2.7	1568	1100	685	2870/2940
2.8	1580	1059	646	2850/2910
2.9	1583	1100	693	2845/2915

Таблиця А.4

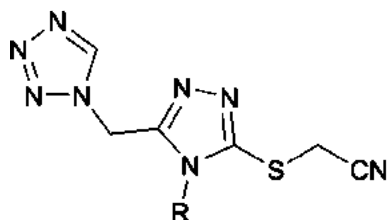
¹H ЯМР спектри 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-тіонів (2.7-2.9)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.7	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole); 13.00 (1H, с, SH)
2.8	3.52 (3H, с, N-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 9.30 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.9	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅), 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole), 13.05 (1H, с, SH)

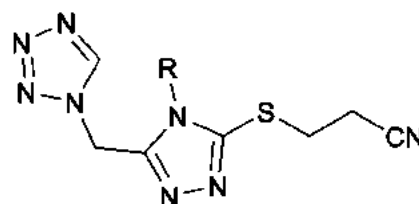
Продовж. дод. А

Таблиця А.5

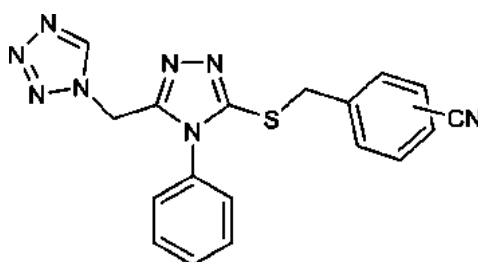
Фізико-хімічні властивості 2-[{5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)



2.10, 2.12, 2.14, 2.15



2.11, 2.13



2.16-2.18

Сполука	R	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід,%	Час утримання, хв.
2.10	H	> 250	C ₆ H ₆ N ₈ S	73,1	1,588
2.11	H	109–111	C ₇ H ₈ N ₈ S	39,2	1,620
2.12	метил	165–167	C ₇ H ₈ N ₈ S	51,0	1,617
2.13	метил	186–188	C ₈ H ₁₀ N ₈ S	55,0	1,527
2.14	феніл	195-196	C ₁₂ H ₁₀ N ₈ S	69,6	1,602
2.15	феніл	198–199	C ₁₃ H ₁₂ N ₈ S	35,3	1,556
2.16	–	173–175	C ₁₈ H ₁₄ N ₈ S	78,8	1,617
2.17	–	112–114	C ₁₈ H ₁₆ N ₈ S	66,4	1,540
2.18	–	188–190	C ₁₈ H ₁₄ N ₈ S	78,4	1,533

Продовж. дод. А

Таблиця А.6

Результати визначення елементного складу 2-{{5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.10	32,40	2,69	50,46	14,45	32,43	2,72	50,42	14,43
2.11	35,55	3,38	47,48	13,59	35,59	3,41	47,43	13,57
2.12	35,60	3,36	47,48	13,56	35,59	3,41	47,43	13,57
2.13	38,37	4,00	44,79	12,84	38,39	4,03	44,77	12,81
2.14	48,28	3,38	37,60	10,74	48,31	3,38	37,56	10,75
2.15	49,95	3,93	35,90	10,22	49,99	3,87	35,87	10,26
2.16	57,77	3,76	29,95	8,52	57,74	3,77	29,93	8,56
2.17	57,48	4,18	29,80	8,54	57,43	4,28	29,77	8,52
2.18	57,76	3,69	29,95	8,60	57,74	3,77	29,93	8,56

Продовж. дод. А

Таблиця А.7

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо](ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл	$\nu_{\text{тетр.цикл}}$	$\nu_{C\equiv N}$	$\nu_{\text{—CH}_2\text{—}}^{\text{s/as}}$	ν_{C-S}
2.10	1540	1100	2240	2850/2918	680
2.11	1540	1059	2150	2834/2917	684
2.12	1585	1068	2260	2862/2935	640
2.13	1545	1070	2255	2861/2922	706
2.14	1547	1059	2246	2856/2927	684
2.15	1545	1080	2260	2840/2934	689
2.16	1585	1098	2200	2838/2945	639
2.17	1556	1090	2225	2860/2920	687
2.18	1554	1080	2250	2850/2934	685

Продовж. дод. А

Таблиця А.8

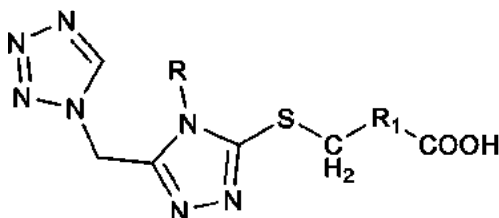
¹H ЯМР спектри 2-[[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}(ацето-, пропано-, бензо)]нітрилів (2.10-2.18)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.10	4.42 (2H, c, S-CH ₂); 4.75 (2H, c, N-CH ₂); 9.25 (1H, c, H-5 tetrazole)
2.11	2.81 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 3.30 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 4.75 (2H, c, N-CH ₂); 9.30 (1H, c, H-5 tetrazole)
2.12	3.40 (3H, c, N-CH ₃); 4.42 (2H, c, S-CH ₂); 4.75 (2H, c, N-CH ₂); 9.25 (1H, c, H-5 tetrazole)
2.13	3.25 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 2.75 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 3.43 (3H, c, N-CH ₃); 4.80 (2H, c, N-CH ₂); 9.25 (1H, c, H-5 tetrazole)
2.14	4.40 (2H, c, S-CH ₂); 4.80 (2H, c, N-CH ₂); 7.30–7.60 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.35 (1H, c, H-5 tetrazole);
2.15	2.80 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 3.30 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 4.75 (2H, c, N-CH ₂); 7.35–7.60 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.35 (1H, c, H-5 tetrazole)
2.16	4.46 (2H, c, S-CH ₂); 4.75 (2H, c, N-CH ₂); 7.34–7.55 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.40–7.65 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.25 (1H, c, H-5 tetrazole)
2.17	4.34 (2H, c, S-CH ₂); 4.78 (2H, c, N-CH ₂); 7.38–7.68 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.40–7.68 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.60 (1H, c, H-5 tetrazole)
2.18	4.36 (2H, c, S-CH ₂); 4.75 (2H, c, N-CH ₂); 7.08–7.82 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.38–7.65 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.60 (1H, c, H-5 tetrazole)

Продовж. дод. А

Таблиця А.9

Фізико-хімічні властивості 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.19-2.24)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %			Час утримання, хв.
					1 (HCl)	2 (H ₂ SO ₄)	3 (NaOH)	
2.19	метил	–	131–133	C ₇ H ₉ N ₇ O ₂ S	76			1,585
2.20	феніл	–	125–127	C ₁₂ H ₁₁ N ₇ O ₂ S	73	75		1,578
2.21	феніл	CH ₂	193-194	C ₁₃ H ₁₃ N ₇ O ₂ S			33	1,577
2.22	феніл	2-C ₆ H ₄	122–125	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	36	87	25	1,573
2.23	феніл	3-C ₆ H ₄	137–139	C ₁₈ H ₁₅ N ₇ O ₂ S	26	71	35	1,603
2.24	феніл	4-C ₆ H ₄	127–129	C ₁₈ H ₁₇ N ₇ O ₂ S	34		70	1,533

Продовж. дод. А

Таблиця А.10

Результати визначення елементного складу 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.19-2.24)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.19	32,97	3,52	38,42	12,54	32,94	3,55	38,41	12,56
2.20	45,44	3,53	30,96	10,07	45,42	3,49	30,90	10,10
2.21	47,15	3,94	29,61	9,64	47,12	3,95	29,59	9,68
2.22	54,93	3,82	24,90	8,20	54,95	3,84	24,92	8,15
2.23	54,97	3,82	24,95	8,13	54,95	3,84	24,92	8,15
2.24	54,69	4,40	24,82	8,13	54,67	4,33	24,79	8,11

Таблиця А.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.19-2.24)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	ν _{C=N} цикл.	ν _{тетр.цикл}	ν _{C-S}	$\nu_{\text{COO}^-}^{s/as}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{s/as}$
2.19	1510	1100	635	1420/1600	2800/2920
2.20	1490	1098	695	1387/1545	2870/2940
2.21	1494	1080	688	1315/1597	2860/2920
2.22	1490	1059	691	1420/1550	2850/2940
2.23	1493	1060	695	1388/1544	2873/2940
2.24	1510	1070	686	1406/1580	2860/2920

Продовж. дод. А

Таблиця А.12

¹H ЯМР спектри 2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.19-2.24)

Сполука	δ, м.ч., TMC
2.19	3.43 (3H, с, N-CH ₃); 4.10 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole); 12.70 (1H, с, COOH)
2.20	4.14 (2H, с, S-CH ₂); 4.95 (2H, с, N-CH ₂); 7.35–7.60 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole), 12.68 (1H, с, COOH)
2.21	2.59 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 3.34 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 7.30–7.60 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole); 12.10 (1H, с, COOH)
2.22	4.40 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.28–7.88 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.40–7.65 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole); 12.60 (1H, с, COOH)
2.23	4.36 (2H, с, S-CH ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 7.38–7.60 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.40–8.05 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.74 (1H, с, COOH)
2.24	4.32 (2H, с, S-CH ₂); 4,75 (2H, с, N-CH ₂); 7.35–7.65 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.49–8.04 (4H, м, C ₆ H ₄), 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole); 12.70 (1H, с, COOH)

Продовж. дод. А

Таблиця А.13

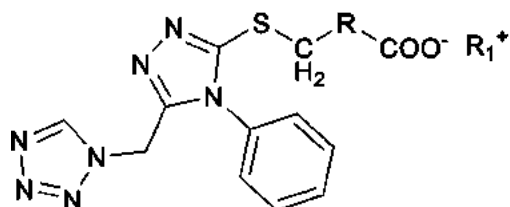
Обчислені константи іонізації 2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанових(пропанових) та 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.19-2.24)

Сполука	Константи іонізації розраховані за допомогою ChemAxon	Константи іонізації розраховані за допомогою ACD/Labs
2.19	-1.49	3.18±0.10
	1.48	0.36±0.50
	3.10	-4.60±0.46
2.20	-1.49	3.12±0.10
	1.08	-0.31±0.50
	3.40	-4.71±0.46
2.21	-1.49	4.12±0.10
	1.12	-0.13±0.50
	3.63	-4.71±0.46
2.22	-1.49	3.76±0.36
	1.11	-0.11±0.50
	3.83	-4.71±0.46
2.23	-1.49	3.76±0.36
	1.11	-0.11±0.50
	4.04	-4.71±0.46
2.24	-1.49	4.09±0.10
	1.11	-0.11±0.50
	4.07	-4.71±0.46

Продовж. дод. А

Таблиця А.14

Фізико-хімічні властивості солей 2-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової (2.25) та 2-, 4-[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.26-2.32)



Сполука	R	R ₁	Т. пл., °С	Бруто-формула	Вихід, %	Час утриман ня, хв.
2.25	–	K ⁺	157–158	C ₁₂ H ₁₀ KN ₇ O ₂ S	59	1,620
2.26	2-C ₆ H ₄	Na ⁺	> 250	C ₁₈ H ₁₄ N ₇ NaO ₂ S	86	1,488
2.27	4-C ₆ H ₄	Na ⁺	> 250	C ₁₈ H ₁₄ N ₇ NaO ₂ S	59	1,627
2.28	2-C ₆ H ₄	1/2Zn ²⁺	> 250	C ₁₈ H ₁₄ ZnN ₇ O ₂ S	24	1,560
2.29	2-C ₆ H ₄	1/2Fe ²⁺	> 250	C ₁₈ H ₁₄ FeN ₇ O ₂ S	86	1,551
2.30	2-C ₆ H ₄	1/2Cu ²⁺	> 250	C ₁₈ H ₁₄ CuN ₇ O ₂ S	84	1,512
2.31	4-C ₆ H ₄	H ₃ N ⁺ CH ₃	106–108	C ₁₉ H ₂₂ N ₈ O ₂ S	80	1,666
2.32	4-C ₆ H ₄	H ₂ N ⁺ (C ₂ H ₅) ₂	121–123	C ₂₂ H ₂₉ N ₈ O ₂ S	93	1,664

Продовж. дод. А

Таблиця А.15

Результати визначення елементного складу солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової (2.25) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.26-2.32)

Сполука	Знайдено*, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.25	–	–	27,62	9,04	40,55	2,84	27,59	9,02
2.26	–	–	23,65	7,68	52,04	3,40	23,60	7,72
2.27	–	–	23,51	7,72	51,79	3,86	23,49	7,68
2.28	–	–	21,45	7,04	47,23	3,08	21,42	7,00
2.29	–	–	21,89	7,13	48,23	3,15	21,87	7,15
2.30	–	–	21,52	7,01	47,42	3,09	21,50	7,03
2.31	53,52	5,24	26,30	7,54	53,51	5,20	26,27	7,52
2.32	56,5	6,30	23,85	6,87	56,27	6,23	23,86	6,88

* Кількісний вміст катіонів Zn^{2+} , Cu^{2+} визначено комплексометричним титруванням зразків солей 2.28, 2.30.

Кількісний вміст катіону Fe^{2+} визначено перманганатометричним титруванням солі 2.29.

Продовж. дод. А

Таблиця А.16

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етанової (2.25) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіометил]бензойних кислот (2.26-2.32)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	$\nu_{\text{тетр. цикл}}$	ν_{C-S}	$\nu_{COO^-}^{s/as}$	$\nu_{CH_2}^{s/as}$
2.25	1494	1100	690	1367/1554	2860/2940
2.26	1507	1059	600	1434/1600	–
2.27	1555	1095	685	1433/1610	2850/2940
2.28	1535	1086	680	1400/1553	2860/2935
2.29	1518	1095	612	1410/1610	2850/2940
2.30	1490	1088	606	1421/1621	–
2.31	1495	1060	690	1389/1610	2870/3000
2.32	1495	1059	689	1400/1614	2700/2984

Продовж. дод. А

Таблиця А.17

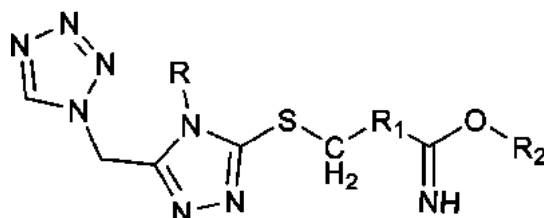
¹H ЯМР спектри солей 2-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)гіо]етанової (2.25) та 2-, 4-[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-(1,2,4-тріазол-3-іл)гіометил]бензойних кислот (2.26-2.32)

Сполука	δ, м.ч., TMC
2.25	4.04 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.35–7.60 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.26	4.45 (2H, с, S-CH ₂); 4.80 (2H, с, N-CH ₂); 7.30–7.50 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.55–7.90 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.27	4.36 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.35–7.70 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.50–8.10 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.28	4.46 (2H, с, S-CH ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 7.38–7.58 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.51–7.90 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.29	4.49 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.35–7.60 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.60–7.95 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.30	4.51 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.33–7.58 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.60–7.90 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.31	2.861 (3H, с, N-CH ₃); 4.30 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.55–7.85 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.32	1.01 (6H, т, N-(CH ₂ -CH ₃) ₂); 2.60 (4H, м, N-(CH ₂ -CH ₃) ₂); 4.33 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.40–7.65 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.60–8.05 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)

Продовж. дод. А

Таблиця А.18

Фізико-хімічні властивості алкіл-2-[{5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33-2.44)



Сполука	R	R ₁	R ₂	T _{пл.} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
2.33	метил	–	C ₄ H ₉	> 220	C ₁₁ H ₁₈ N ₈ OS	55	1,568
2.34	метил	–	C ₅ H ₁₁	> 250	C ₁₂ H ₂₀ N ₈ OS	57	1,523
2.35	феніл	–	C ₃ H ₇	138–140	C ₁₅ H ₁₈ N ₈ OS	80	1,598
2.36	феніл	–	C ₄ H ₉	96–98	C ₁₆ H ₂₀ N ₈ OS	42	1,625
2.37	феніл	CH ₂	C ₃ H ₇	177–179	C ₁₆ H ₂₀ N ₈ OS	77	1,639
2.38	феніл	CH ₂	C ₄ H ₉	102–104	C ₁₇ H ₂₂ N ₈ OS	56	1,598
2.39	феніл	2–C ₆ H ₄	C ₃ H ₇	> 250	C ₂₁ H ₂₂ N ₈ OS	42	1,628
2.40	феніл	2–C ₆ H ₄	C ₄ H ₉	> 250	C ₂₂ H ₂₄ N ₈ OS	65	1,593
2.41	феніл	3–C ₆ H ₄	C ₄ H ₉	134–136	C ₂₂ H ₂₄ N ₈ OS	65	1,595
2.42	феніл	3–C ₆ H ₄	C ₈ H ₁₇	148–150	C ₂₆ H ₃₂ N ₈ OS	47	1,658
2.43	феніл	4–C ₆ H ₄	C ₃ H ₇	> 250	C ₂₁ H ₂₄ N ₈ OS	68	1,595
2.44	феніл	4–C ₆ H ₄	C ₄ H ₉	> 250	C ₂₂ H ₂₆ N ₈ OS	46	1,598

Продовж. дод. А

Таблиця А.19

Результати визначення елементного складу алкіл-2-[{5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо}етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33-2.44)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.33	42,56	5,86	36,14	10,32	42,57	5,85	36,10	10,33
2.34	44,48	6,18	34,56	9,86	44,43	6,21	34,54	9,88
2.35	50,29	5,05	31,29	8,92	50,27	5,06	31,26	8,94
2.36	51,63	5,42	30,12	8,57	51,60	5,41	30,09	8,61
2.37	51,60	5,43	29,97	8,58	51,60	5,41	30,00	8,61
2.38	52,84	5,72	29,02	8,31	52,83	5,74	28,99	8,30
2.39	58,07	5,08	25,84	7,37	58,05	5,10	25,81	7,38
2.40	58,93	5,40	25,01	7,13	58,91	5,39	24,98	7,15
2.41	58,93	5,38	25,01	7,13	58,91	5,39	24,98	7,15
2.42	61,91	6,37	22,24	6,34	61,88	6,39	22,20	6,35
2.43	57,80	5,49	25,69	7,33	57,78	5,54	25,67	7,34
2.44	58,67	5,84	24,88	7,14	58,65	5,82	24,87	7,12

Продовж. дод. А

Таблиця А.20

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах алкіл-2-[[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33-2.44)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹					
	ν _{C=N} цикл.	ν _{C-O-C}	ν _{тетраз.цикл}	ν _{C-S}	ν _{C=NH}	ν _{CH₂} ^{s/as}
2.33	1085, 1600	948	1100	680	3338	2850/2930
2.34	1070, 1605	940	1059	700	3335	2870/2930
2.35	1085, 1598	940	1098	695	3320	2870/2940
2.36	1055, 1660	950	1090	687	3318	2840/2940
2.37	1030, 1535	940	1095	620	3340	2861/2923
2.38	998, 1600	948	1080	700	3320	2870/2923
2.39	1015, 1590	940	1096	697	3318	2870/3000
2.40	1030, 1605	940	1086	685	3320	2870/2970
2.41	1070, 1610	938	1075	708	3335	2870/2940
2.42	1110, 1598	936	1086	700	3340	2840/2920
2.43	1035, 1610	936	1089	700	3340	2840/2917
2.44	1085, 1586	938	1100	705	3335	2840/2935

Продовж. дод. А

Таблиця А.21

¹H ЯМР спектри алкіл-2-[(5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)етан(пропан, бенз)]імідатів (2.33-2.44)

Сполука	δ, м.ч., ТМС
1	2
2.33	0.90 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.40–1.45 (4H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂); 3.50 (3H, с, N-CH ₃); 3.65 (2H, т, O-CH ₂); 3.77 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 9.36 (1H, с, HN=C); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.34	0.90 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.40–1.50 (6H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₃); 3.53 (3H, с, N-CH ₃); 3.68 (2H, т, O-CH ₂); 3.80 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 9.56 (1H, с, HN=C); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.35	1.05 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.74 (2H, м, O-CH ₂ -CH ₂); 3.58 (2H, т, O-CH ₂); 3.89 (2H, с, S-CH ₂); 4.73 (2H, с, N-CH ₂); 7.28-7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.30 (1H, с, HN=C); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.36	0.90 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.40–1.45 (4H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂); 3.40 (2H, т, O-CH ₂); 3.77 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.35-7.83 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.36 (1H, с, HN=C); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.37	1.01 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.64 (2H, м, O-CH ₂ -CH ₂); 2.50 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 3.30 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 3.56 (2H, т, O-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.38–7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.35 (1H, с, HN=C); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.38	0.90 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.40–1.45 (4H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂); 2.85 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 3.14 (2H, т, S-CH ₂ -CH ₂); 3.65 (2H, т, O-CH ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 7.38-7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole); 10.15 (1H, с, HN=C)
2.39	1.01 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.64 (2H, м, O-CH ₂ -CH ₂); 3.58 (2H, т, O-CH ₂); 4.36 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.25-7.48 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.38-7.68 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.36 (1H, с, HN=C); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)

Продовж. дод. А

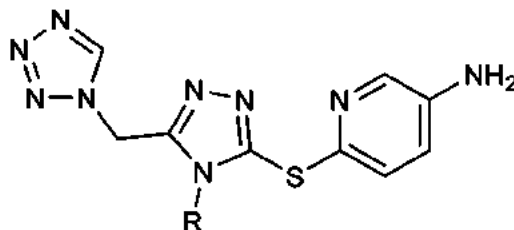
Продовж. табл. А.21

1	2
2.40	0.90 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.40–1.45 (4H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂); 3.60 (2H, т, O-CH ₂); 4.36 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.25-7.48 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.38-7.68 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.36 (1H, с, HN=C)
2.41	0.85 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.40–1.45 (4H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂); 3.60 (2H, т, O-CH ₂); 4.36 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.12-7.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.38-7.68 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.36 (1H, с, NH=C); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.42	0.88 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.26–1.51 (12H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₆); 3.58 (2H, т, O-CH ₂); 4.36 (2H, с, S-CH ₂); 4.70 (2H, с, N-CH ₂); 7.12-7.40 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.38-7.68 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.36 (1H, с, HN=C); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.43	1.12 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.64 (4H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂); 3.68 (2H, т, O-CH ₂); 4.26 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.25-7.48 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.38-7.68 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.36 (1H, с, HN=C)
2.44	0.9 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 1.40–1.45 (4H, м, O-CH ₂ -(CH ₂) ₂); 3.65 (2H, т, O-CH ₂); 3.77 (2H, с, S-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.25-7.30 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.30-7.55 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.36 (1H, с, HN=C); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)

Продовж. дод. А

Таблиця А.22

Фізико-хімічні властивості 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (2.45, 2.46)



Сполука	R	T _{пл.} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
2.45	феніл	> 250	C ₁₅ H ₁₃ N ₉ S	72	4,851
2.46	метил	> 250	C ₁₀ H ₁₁ N ₉ S	95	1,611

Таблиця А.23

Результати визначення елементного складу 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (2.45, 2.46)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
2.45	51,29	3,75	35,85	9,11	51,27	3,73	35,88	9,12
2.46	41,54	3,82	43,60	11,04	41,51	3,83	43,57	11,08

Продовж. дод. А

Таблиця А.24

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 6-(5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (2.45, 2.46)

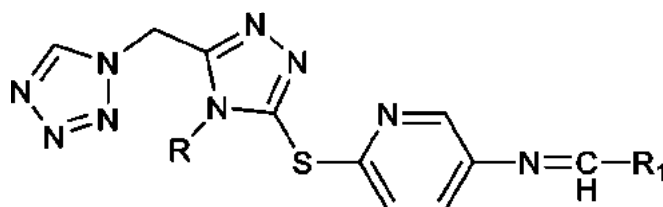
Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	$\nu_{тетр.цикл}$	ν_{C-S}	$\nu_{CH_2}^{s/as}$	ν_{NH_2}
2.45	1495	1100	689	2840/2930	3306
2.46	1490	1059	600	2870/2922	3350

Таблиця А.25

¹H ЯМР спектри 6-(5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-4H-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-амінів (2.45, 2.46)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.45	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.72 (2H, с, NH ₂); 6.94–7.41 (3H, м, piperidine); 7.45-7.65 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.46	3.43 (3H, с, N-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.75 (2H, с, NH ₂); 7.05–7.51 (3H, м, piperidine); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)

Фізико-хімічні властивості 6-(((5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (2.47-2.58)



Сполука	R	R ₁	T _{пл.} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
2.47	метил	CH ₃	168–170	C ₁₂ H ₁₃ N ₉ S	98	7,230
2.48	метил	3-FC ₆ H ₄	> 250	C ₁₇ H ₁₄ FN ₉ S	95	6,568
2.49	метил	4-FC ₆ H ₄	98–100	C ₁₇ H ₁₄ FN ₉ S	97	4,464
2.50	метил	4-ClC ₆ H ₄	> 250	C ₁₇ H ₁₄ ClN ₉ S	99	8,514
2.51	метил	3-MeOC ₆ H ₄	75–77	C ₁₈ H ₁₇ N ₉ OS	61	7,412
2.52	метил	4-OH-2-MeOC ₆ H ₃	> 250	C ₁₈ H ₁₇ N ₉ O ₂ S	99	7,262
2.53	метил	2-COONC ₆ H ₄	182–184	C ₁₈ H ₁₅ N ₉ O ₂ S	60	8,950
2.54	метил	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	125–127	C ₁₉ H ₂₀ N ₁₀ S	98	7,655
2.55	метил	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	> 250	C ₁₉ H ₁₉ N ₉ O ₂ S	93	8,800
2.56	метил	2-OHC ₁₀ H ₆	187–189	C ₂₁ H ₁₇ N ₉ OS	44	8,200
2.57	феніл	3-FC ₆ H ₄	95–97	C ₂₂ H ₁₆ FN ₉ S	96	8,132
2.58	феніл	2-COONC ₆ H ₄	162–164	C ₂₃ H ₁₇ N ₉ O ₂ S	97	7,628

Продовж. дод. А

Таблиця А.27

Результати визначення елементного складу 6-[[5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (2.47-2.58)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.47	45,72	4,13	39,99	10,16	45,70	4,16	39,97	10,17
2.48	51,66	3,58	31,90	8,07	51,64	3,57	31,88	8,11
2.49	51,66	3,55	31,87	8,13	51,64	3,57	31,88	8,11
2.50	49,60	3,42	30,63	7,79	49,58	3,43	30,61	7,78
2.51	53,08	4,19	30,96	7,88	53,06	4,21	30,94	7,87
2.52	51,08	4,04	29,79	7,59	51,06	4,05	29,77	7,56
2.53	51,28	3,57	29,93	7,60	51,30	3,59	29,91	7,61
2.54	54,25	4,77	33,33	7,65	54,27	4,79	33,31	7,63
2.55	52,14	4,35	28,86	7,34	52,16	4,38	28,82	7,33
2.56	56,88	3,84	28,45	7,25	56,87	3,86	28,43	7,23
2.57	57,78	3,55	27,57	–	57,76	3,53	27,56	–
2.58	57,14	3,55	26,09	6,60	57,13	3,54	26,07	6,63

Продовж. дод. А

Таблиця А.28

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 6-[[5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо]піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (2.47-2.58)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	$\nu_{C=N}$ цикл.	$\nu_{\text{тетраз.цикл}}$	$\nu_{CH_2}^{s/as}$	ν_{C-S}
2.47	1485	1100	2850/2930	665
2.48	1500	1059	2870/2930	678
2.49	1505	1098	2870/2940	685
2.50	1486	1095	2840/2940	671
2.51	1490	1086	2861/2923	690
2.52	1481	1089	2870/2923	650
2.53	1513	1085	2870/3000	676
2.54	1529	1095	2870/2970	650
2.55	1494	1099	2870/2940	668
2.56	1462	1090	2840/2920	679
2.57	1496	1100	2840/2917	686
2.58	1514	1098	2840/2935	632

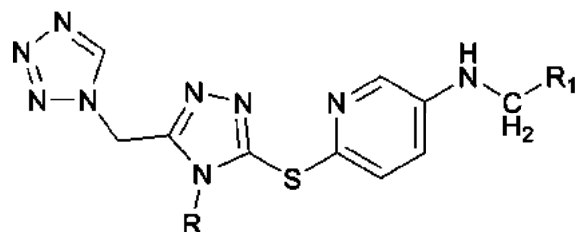
¹H ЯМР спектри 6-[[[(5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)піридин-3-іл)-(алкіл-, арил)]метанімінів (2.47-2.58)

Сполука	δ, м.ч., TMS
2.47	0.87 (3H, д, N=CH-CH ₃); 3.56 (3H, с, N-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.30-8.10 (3H, м, piperidine); 8.15 (1H, с, N=CH); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.48	3.43 (3H, с, N-CH ₃); 5.20 (2H, с, N-CH ₂); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 7.44-7.80 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.80 (1H, с, N=CH)
2.49	3.64 (3H, с, N-CH ₃); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 7.32-7.91 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.40-8.15 (3H, м, piperidine); 8.71 (1H, с, N=CH)
2.50	3.43 (3H, с, N-CH ₃); 4.80 (2H, с, N-CH ₂); 7.39-8.15 (3H, м, piperidine); 7.49-7.84 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.85 (1H, с, N=CH)
2.51	3.50 (3H, с, N-CH ₃); 3.77 (3H, с, O-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.07-7.44 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.45-8.10 (3H, м, piperidine); 8.22 (1H, с, N=CH)
2.52	3.50 (3H, с, N-CH ₃); 3.77 (3H, с, O-CH ₃); 4.80 (2H, с, N-CH ₂); 6.47-6.93 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.50-8.10 (3H, м, piperidine); 8.60 (1H, с, N=CH); 9.10 (1H, с, OH); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.53	3.53 (3H, с, N-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.50-8.10 (3H, м, piperidine); 7.71-8.32 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.30 (1H, с, N=CH); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole) 13.45 (1H, с, COOH)
2.54	3.02 (6H, с, N-(CH ₃) ₂); 3.80 (3H, с, N-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.82-7.52 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.30-8.05 (3H, м, piperidine); 8.30 (1H, м, N=CH); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.55	3.60 (3H, с, N-CH ₃); 3.81-3.84 (6H, с, (O-CH ₃) ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.65-7.88 (3H, м, C ₆ H ₃); 7.50-8.20 (3H, м, piperidine); 8.80 (1H, с, N=CH); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.56	3.60 (3H, с, N-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.21-8.05 (6H, м, C ₁₀ H ₆); 7.30-8.10 (3H, м, piperidine); 8.25 (1H, с, N=CH); 12.74 (1H, с, OH)
2.57	5.80 (2H, с, N-CH ₂); 7.39-8.05 (3H, м, piperidine); 7.50-7.85 (5H, м, C ₆ H ₅); 8.10-8.80 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.30 (1H, м, N=CH); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.58	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.38-7.62 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.40-8.10 (3H, м, piperidine); 7.81-8.35 (4H, м, C ₆ H ₄); 8.40 (1H, с, N=CH); 13.10 (1H, с, COOH)

Продовж. дод. А

Таблиця А.30

Фізико-хімічні властивості 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-(алкіл-, арил)піридин-3-амінів (2.59-2.69)



Сполука	R	R ₁	T _{пл.} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
2.59	метил	CH ₃	117–119	C ₁₂ H ₁₅ N ₉ S	99	8,736
2.60	метил	3-FC ₆ H ₄	180–182	C ₁₇ H ₁₆ FN ₉ S	95	9,731
2.61	метил	4-FC ₆ H ₄	108–110	C ₁₇ H ₁₆ FN ₉ S	85	8,766
2.62	метил	4-ClC ₆ H ₄	133–135	C ₁₇ H ₁₆ ClN ₉ S	93	9,348
2.63	метил	3-MeOC ₆ H ₄	135–137	C ₁₈ H ₁₉ N ₉ OS	64	8,641
2.64	метил	4-OH-2-MeOC ₆ H ₃	129–131	C ₁₈ H ₁₉ N ₉ O ₂ S	98	7,292
2.65	метил	2-COONHC ₆ H ₄	172–174	C ₁₈ H ₁₇ N ₉ O ₂ S	70	7,724
2.66	метил	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	147–149	C ₁₉ H ₂₂ N ₁₀ S	44	5,235
2.67	метил	2,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	86–88	C ₁₉ H ₂₁ N ₉ O ₂ S	95	10,054
2.68	феніл	3-FC ₆ H ₄	> 250	C ₂₂ H ₁₈ FN ₉ S	94	8,761
2.69	феніл	2-COONHC ₆ H ₄	97–99	C ₂₃ H ₁₉ N ₉ O ₂ S	98	9,832

Продовж. дод. А

Таблиця А.31

Результати визначення елементного складу 6-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-*N*-(алкіл-, арил)піридин-3-амінів (2.59-2.69)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	С	Н	N	S	С	Н	N	S
2.59	45,40	4,73	39,73	10,14	45,41	4,76	39,72	10,10
2.60	51,40	4,05	31,78	8,05	51,38	4,06	31,72	8,07
2.61	51,40	4,03	31,75	8,06	51,38	4,06	31,72	8,07
2.62	49,32	3,87	30,48	7,78	49,33	3,90	30,46	7,75
2.63	52,76	4,69	30,78	7,80	52,80	4,68	30,79	7,83
2.64	50,79	4,48	29,60	7,56	50,81	4,50	29,63	7,54
2.65	51,07	4,03	29,79	7,56	51,06	4,05	29,77	7,57
2.66	54,03	5,24	33,17	7,56	54,01	5,25	33,15	7,59
2.67	51,90	4,80	28,71	7,30	51,92	4,82	28,68	7,29
2.68	57,53	3,93	27,45	6,96	57,51	3,95	27,43	6,98
2.69	56,92	3,90	25,98	6,58	56,90	3,94	25,96	6,60

Продовж. дод. А

Таблиця А.32

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 6-(5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N-(алкіл-, арил)піридин-3-амінів (2.59-2.69)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	$\nu_{\text{тетраз.цикл}}$	ν_{C-S}	$\nu_{CH_2}^{s/as}$	ν_{NH} втор. амід
2.59	1480	1059	580	2860/2925	3350
2.60	1480	1059	580	2840/2940	3400
2.61	1493	1065	650	2870/2940	3250
2.62	1488	1078	643	2870/2970	3260
2.63	1498	1098	600	2840/2915	3360
2.64	1510	1095	655	2850/2917	3400
2.65	1564	1100	695	2870/3063	3290
2.66	1500	1085	610	2820/2960	3270
2.67	1503	1076	655	2840/2980	3330
2.68	1480	1085	580	2820/2920	3240
2.69	1500	1095	600	2930/2970	3337

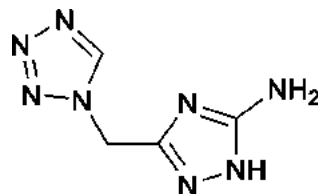
¹H ЯМР спектри 6-(5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-(1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)-N-(алкіл-, арил)піридин-3-амінів (2.59-2.69)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
2.59	1.26 (3H, с, CH ₂ -CH ₃); 3.42 (2H, м, HN-CH ₂); 3.50 (3H, с, N-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.08 (1H, с, NH-CH ₂); 6.94–7.49 (3H, м, piperidine)
2.60	3.60 (3H, с, N-CH ₃); 4.10 (2H, с, HN-CH ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 6.10 (1H, с, NH-CH ₂); 6.80–7.50 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.20–7.80 (3H, м, piperidine); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.61	3.70 (3H, с, N-CH ₃); 4.30 (2H, с, HN-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.20 (1H, с, NH-CH ₂); 6.80–7.20 (3H, м, piperidine); 7.25–7.50 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.55 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.62	3.35 (3H, с, N-CH ₃); 4.40 (2H, с, HN-CH ₂); 5.20 (2H, с, N-CH ₂); 6.10 (1H, с, NH-CH ₂); 6.50–7.20 (3H, м, piperidine); 7.30–7.45 (4H, м, C ₆ H ₄)
2.63	3.60 (3H, с, N-CH ₃); 4.10 (3H, с, O-CH ₃); 4.50 (2H, с, HN-CH ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 6.20 (1H, с, NH-CH ₂); 7.10–7.60 (3H, м, piperidine); 7.50–8.00 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.64	3.43 (3H, с, N-CH ₃); 3.81 (3H, с, O-CH ₃); 4.32 (2H, с, NH-CH ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 6.10 (1H, с, NH-CH ₂); 6.39–6.53 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.94–7.49 (3H, м, piperidine); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole); 9.60 (1H, с, OH)
2.65	3.70 (3H, с, N-CH ₃); 4.50 (2H, с, HN-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.25 (1H, с, NH-CH ₂); 6.85–7.50 (3H, м, piperidine); 7.40–7.99 (4H, м, C ₆ H ₄); 13.01 (1H, с, COOH)
2.66	3.02 (6H, с, N-(CH ₃) ₂); 3.23 (3H, с, N-CH ₃); 4.20 (2H, с, HN-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.18 (1H, с, NH-CH ₂); 6.65–7.05 (4H, м, C ₆ H ₄); 6.94–7.50 (3H, м, piperidine); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.67	3.43 (3H, с, N-CH ₃); 3.72–3.84 (6H, с, (O-CH ₃) ₂); 4.45 (2H, с, HN-CH ₂); 4.80 (2H, с, N-CH ₂); 6.10 (1H, с, NH-CH ₂); 6.50–7.28 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.94–7.49 (3H, м, piperidine); 9.45 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.68	4.32 (2H, с, N-CH ₂); 4.85 (2H, с, N-CH ₂); 6.15 (1H, с, NH-CH ₂); 6.84–7.55 (3H, м, piperidine); 7.05–7.60 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.45–7.80 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
2.69	4.35 (2H, с, HN-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.10 (1H, с, NH-CH ₂); 6.96–7.40 (3H, м, piperidine); 7.40–7.80 (5H, м, C ₆ H ₅); 7.45–8.05 (4H, м, C ₆ H ₄); 12.62 (1H, с, COOH)

Додаток Б

Таблиця Б.1

Фізико-хімічні властивості 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1)



Сполука	$T_{пл}, ^\circ C$	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.1	> 250	$C_4H_6N_8$	75	5.977

Таблиця Б.2

Результати визначення елементного складу 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1)

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	C	H	N	C	H	N
3.1	28,90	3,62	67,48	28,92	3,64	67,44

Таблиця Б.3

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1)

Сполука	Частота поглинання, cm^{-1}			
	$\nu_{C=N}$ цикл.	$\nu_{тетраз.циклу}$	ν_{NH_2}	$\nu_{C=HN}$
3.1	1621	1580	3380	3200

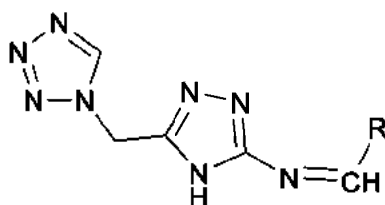
Продовж. дод. Б

Таблиця Б.4

¹H ЯМР спектр 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-аміну (3.1)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
3.1	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 5.58 (2H, с, NH ₂); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)

Таблиця Б.5

Фізико-хімічні властивості 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2-3.13)

Сполука	R	T _{пл.} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.2	H	127–129	C ₅ H ₆ N ₈	47	4,586
3.3	CH ₃	139–141	C ₆ H ₈ N ₈	52	11,517
3.4	C ₆ H ₅	138–140	C ₁₁ H ₁₀ N ₈	94	4,810
3.5	3-FC ₆ H ₄	> 250	C ₁₁ H ₉ FN ₈	61	10,261
3.6	4-ClC ₆ H ₄	230–232	C ₁₁ H ₉ ClN ₈	50	10,056
3.7	5-NO ₂ -furyl-2	103–105	C ₁₁ H ₉ N ₉ O ₂	26	5,034
3.8	3-NO ₂ OC ₄ H ₃	109–110	C ₉ H ₇ N ₉ O ₃	37	0,854
3.9	2-COOHC ₆ H ₄	143–145	C ₁₂ H ₁₀ N ₈ O ₂	99	4,938
3.10	4-MeOC ₆ H ₄	210–212	C ₁₂ H ₁₂ N ₈ O	37	10,287
3.11	4-OH-2-MeOC ₆ H ₃	154–156	C ₁₂ H ₁₂ N ₈ O ₂	35	3,747
3.12	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	207–209	C ₁₃ H ₁₅ N ₉	98	6,826

Продовж. дод. Б

Сполука	R	T _{пл} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.13	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	105–107	C ₁₃ H ₁₄ N ₈ O ₂	47	6,762

Таблиця Б.6

Результати визначення елементного складу 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2-3.13)

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	C	H	N	C	H	N
3.2	33,74	3,33	62,93	33,71	3,36	62,92
3.3	37,46	4,20	58,34	37,50	4,20	58,31
3.4	51,99	3,93	44,08	51,96	3,96	44,07
3.5	48,55	3,30	41,20	48,53	3,33	41,21
3.6	45,78	3,13	38,82	45,76	3,14	38,81
3.7	44,17	3,01	42,15	44,15	3,03	42,13
3.8	37,40	2,43	43,58	37,38	2,44	43,59
3.9	48,33	3,37	37,59	48,32	3,38	37,57
3.10	50,71	4,23	39,44	50,70	4,25	39,42
3.11	48,02	4,01	37,36	48,00	4,03	37,32
3.12	52,54	5,03	42,43	52,52	5,06	42,42
3.13	49,70	4,46	35,67	49,68	4,49	35,65

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.7

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2-3.13)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{тетраз.цикл}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{CH=N}}$
3.2	1503	1100	2840/2970	3380
3.3	1495	1059	2830/2940	3280
3.4	1480	1085	2870/2950	3400
3.5	1511	1095	2860/2940	3398
3.6	1510	1085	2850/2940	3330
3.7	1490	1095	2850/2920	3230
3.8	1512	1100	2860/2930	3340
3.9	1480	1059	2860/2920	3370
3.10	1506	1060	2840/2940	3380
3.11	1490	1065	2870/2940	3200
3.12	1498	1085	2800/2900	3389
3.13	1506	1095	2930/2980	3330

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.8

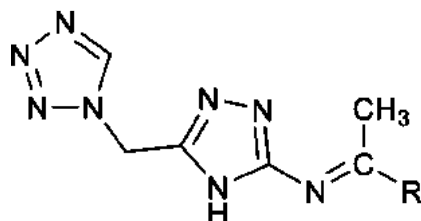
¹H ЯМР спектри 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів (3.2-3.13)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
3.2	4.15 (1H, с, N=CH); 4.60 (2H, с, N-CH ₂); 9.75 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.3	0.87 (3H, д, CH-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 8.10 (1H, м, N=CH); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.4	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.40–7.91 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.15 (1H, с, N=CH)
3.5	4.85 (2H, с, N-CH ₂); 7.44–7.80 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.15 (1H, с, N=CH)
3.6	4.62 (2H, с, N-CH ₂); 7.59–8.05 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.25 (1H, с, N=CH)
3.7	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.70–8.05 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.05 (1H, с, N=CH); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.8	4.75 (2H, с, -CH ₂); 6.50–7.62 (2H, м, C ₄ H ₂ O); 9.15 (1H, с, N=CH)
3.9	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.75–7.35 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.05 (1H, с, N=CH); 13.35 (1H, с, COOH)
3.10	3.85 (3H, с, O-CH ₃); 4.80 (2H, с, N-CH ₂); 7.07–7.89 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.20 (1H, с, N=CH)
3.11	3.75 (3H, с, O-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.50–7.55 (3H, м, C ₆ H ₃); 9.00 (1H, с, N=CH); 9.25 (1H, с, OH)
3.12	3.02 (6H, с, N-(CH ₃) ₂); 6.75–7.65 (4H, д, C ₆ H ₄); 9.60 (1H, с, N=CH)
3.13	3.83 (6H, с, (O-CH ₃) ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.05–7.55 (3H, м, C ₆ H ₃); 9.25 (1H, с, N=CH)

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.9

Фізико-хімічні властивості 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-R-етанімінів (3.14-3.18)



Сполука	R	T _{пл.} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.14	CH ₃	138–140	C ₇ H ₁₀ N ₈	65	5,865
3.15	2-BrC ₆ H ₄	130–132	C ₁₂ H ₁₁ BrN ₈	55	5,645
3.16	4-FC ₆ H ₄	135–137	C ₁₂ H ₁₁ FN ₈	52	6,012
3.17	4-NH ₂ C ₆ H ₄	200–201	C ₁₂ H ₁₃ N ₉	92	5,658
3.18	4-MeOC ₆ H ₄	> 250	C ₁₃ H ₁₄ N ₈ O	68	5,456

Таблиця Б.10

Результати визначення елементного складу 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-R-етанімінів (3.14-3.18)

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	C	H	N	C	H	N
3.14	40,75	4,88	54,37	40,77	4,89	54,34
3.15	32,18	1,94	27,20	32,06	1,96	27,19
3.16	50,37	3,89	39,17	50,35	3,87	39,14
3.17	50,86	4,61	44,53	50,88	4,63	44,50
3.18	52,37	4,71	35,58	52,34	4,73	35,56

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.11

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-R-етанімінів (3.14-3.18)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{тетразол.цикл}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{C=N}}$
3.14	1480	1100	2870/2935	3200
3.15	1490	1059	2850/2920	3330
3.16	1500	1095	2870/2940	3340
3.17	1506	1085	2860/2917	3200
3.18	1495	1098	2870/2920	3350

Таблиця Б.12

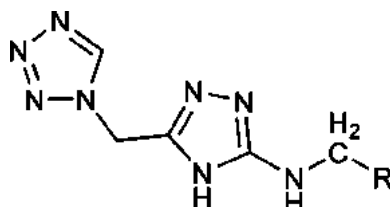
¹H ЯМР спектри 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-R-етанімінів (3.14-3.18)

Сполука	δ , м.ч., TMC
3.14	1.98 (6H, с, N=C-(CH ₃) ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.15	1.80 (3H, с, N=C-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.30–7.90 (4H, м, C ₆ H ₄ Br); 9.40 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.16	1.78 (3H, с, N=C-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.17	1.75 (3H, с, N=C-CH ₃); 4.73 (2H, с, N-CH ₂); 5.50 (2H, с, NH ₂); 6.80–7.60 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.18	1.75 (3H, с, N=C-CH ₃); 3.80 (3H, с, O-CH ₃); 4.75 (2H, с, -CH ₂); 7.03–7.90 (4H, д, C ₆ H ₄); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.13

Фізико-хімічні властивості 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19-3.28)



Сполука	R	T _{пл.} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.19	H	> 250	C ₅ H ₈ N ₈	98	11,576
3.20	CH ₃	> 250	C ₆ H ₁₀ N ₈	98	11,579
3.21	C ₆ H ₅	> 250	C ₁₁ H ₁₂ N ₈	98	4,783
3.22	3-FC ₆ H ₄	> 250	C ₁₁ H ₁₁ FN ₈	92	9,338
3.23	4-ClC ₆ H ₄	127–129	C ₁₁ H ₁₁ ClN ₈	90	11,577
3.24	3-NO ₂ C ₆ H ₄	133–135	C ₁₁ H ₁₁ N ₉ O ₂	96	11,578
3.25	2-COOHC ₆ H ₄	150–152	C ₁₂ H ₁₂ N ₈ O ₂	87	4,956
3.26	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	137–139	C ₁₃ H ₁₇ N ₉	98	4,838
3.27	3,4-(MeO) ₂ C ₆ H ₃	98–100	C ₁₃ H ₁₆ N ₈ O ₂	96	4,632
3.28	4-OH-2-MeOC ₆ H ₃	115–117	C ₁₂ H ₁₄ N ₈ O ₂	97	3,589

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.14

**Результати визначення елементного складу 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-
1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19-3.28)**

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
3.19	33,35	4,43	62,22	33,33	4,48	62,19
3.20	37,12	5,16	57,72	37,11	5,19	57,70
3.21	51,57	4,69	43,74	51,55	4,72	43,73
3.22	48,19	4,02	40,89	48,17	4,04	40,86
3.23	45,43	3,82	38,57	45,45	3,81	38,54
3.24	43,84	3,69	41,86	43,85	3,68	41,84
3.25	48,02	4,01	37,36	48,00	4,03	37,32
3.26	52,17	5,70	42,13	52,16	5,72	42,11
3.27	49,38	5,07	35,44	49,36	5,10	35,42
3.28	47,69	4,65	37,09	47,68	4,67	37,07

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.15

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19-3.28)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹				
	$\nu_{C=N}$ цикл.	$\nu_{\text{тетраз.кільця}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{s/as}$	ν_{NH}	ν_{NH} втор. амід
3.19	1485	1100	2850/2920	3380	3350
3.20	1485	1059	2830/2970	3390	3400
3.21	1470	1095	2845/2970	3400	3250
3.22	1480	1098	2880/2970	3390	3260
3.23	1500	1085	2860/2930	3300	3360
3.24	1524	1100	2850/2950	3400	3400
3.25	1490	1095	2860/2920	3380	3290
3.26	1517	1086	2820/2940	3400	3270
3.27	1513	1100	2870/2930	3350	3330
3.28	1506	1059	2830/2970	3140	3240

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.16

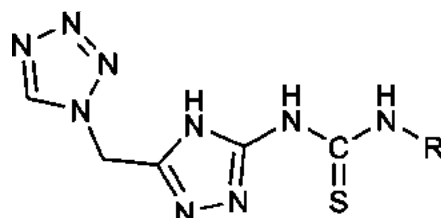
¹H ЯМР спектри 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-іл-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанамінів (3.19-3.28)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
3.19	2.95 (3H, с, NH-CH ₃); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.96 (1H, с, NH-CH ₂); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.20	1.20 (3H, т, CH ₂ -CH ₃); 3.50 (2H, т, NH-CH ₂); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 7.00 (1H, с, NH-CH ₂)
3.21	4.35 (2H, с, NH-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.80 (1H, с, NH-CH ₂); 7.30–7.35 (5H, м, C ₆ H ₅)
3.22	4.40 (2H, с, NH-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.50 (1H, с, NH-CH ₂); 7.10–7.36 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.23	4.45 (2H, с, NH-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.85 (1H, с, NH-CH ₂); 7.32–7.39 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.35 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.24	4.35 (2H, с, NH-CH ₂); 4.73 (2H, с, N-CH ₂); 6.79 (1H, с, NH-CH ₂); 7.64–8.22 (4H, м, C ₆ H ₄)
3.25	4.55 (2H, с, NH-CH ₂); 4.70 (2H, с, N-CH ₂); 7.05 (1H, с, NH-CH ₂); 7.35–8.05 (4H, м, C ₆ H ₄); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole); 12.65 (1H, с, COOH)
3.26	3.02 (6H, с, N-(CH ₃) ₂); 4.25 (2H, с, NH-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.71–7.10 (4H, м, C ₆ H ₄); 7.05 (1H, с, NH-CH ₂); 9.35 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.27	3.75–3.85 (6H, с, (O-CH ₃) ₂); 4.55 (2H, с, NH-CH ₂); 4.76 (2H, с, N-CH ₂); 6.80 (1H, с, NH-CH ₂); 6.95–7.15 (3H, м, C ₆ H ₃); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)
3.28	3.81 (3H, с, O-CH ₃); 4.35 (2H, с, NH-CH ₂); 4.75 (2H, с, N-CH ₂); 6.40–6.53 (3H, м, C ₆ H ₃); 6.90 (1H, с, NH-CH ₂); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole)

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.17

Фізико-хімічні властивості *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32)



Сполука	R	T _{пл} , °C	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.29	H	198-200	C ₅ H ₇ N ₉ S	64	8,255
3.30	CH ₃	185-187	C ₆ H ₉ N ₉ S	72	8,164
3.31	C ₂ H ₅	201-203	C ₇ H ₁₁ N ₉ S	80	8,224
3.32	C ₆ H ₅	197-199	C ₁₁ H ₁₁ N ₉ S	82	8,225

Таблиця Б.18

Результати визначення елементного складу *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32)

Сполука	Знайдено, %				Обчислено, %			
	C	H	N	S	C	H	N	S
3.29	26,65	3,15	55,99	14,21	26,66	3,13	55,97	14,23
3.30	30,13	3,79	52,70	13,38	30,12	3,79	52,69	13,40
3.31	33,20	4,37	49,79	12,64	33,19	4,38	49,77	12,66
3.32	43,84	3,65	41,86	10,65	43,85	3,68	41,84	10,64

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.19

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	$\nu_{\text{C=N}} \text{ цикл.}$	$\nu_{\text{тетраз.кільця}}$	$\nu_{\text{CH}_2}^{\text{s/as}}$	$\nu_{\text{C-S}}$
3.29	1553	1100	2880/2940	667
3.30	1490	1059	2860/2930	670
3.31	1470	1100	2870/2915	667
3.32	1480	1095	2840/2930	680

Таблиця Б.20

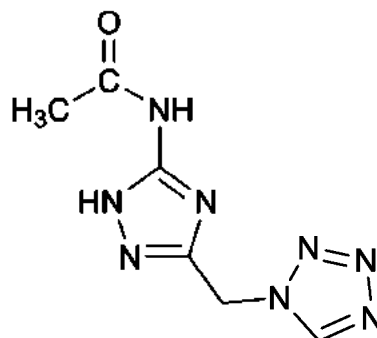
¹H ЯМР спектри *N*-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-3-*R*-тіосечовин (3.29-3.32)

Сполука	δ , м.ч., ТМС
3.29	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole); 13.35 (2H, с, (NH) ₂ -C=S)
3.30	0.72 (3H, с, N-CH ₃); 4.78 (2H, с, N-CH ₂); 9.30 (1H, с, H-5 tetrazole); 14.15 (2H, с, (NH) ₂ -C=S)
3.31	1.35 (2H, м, N-CH ₂ -CH ₃); 4.75 (2H, м, N-CH ₂); 9.60 (1H, с, H-5 tetrazole); 14.20 (2H, с, (NH) ₂ -C=S)
3.32	4.75 (2H, с, N-CH ₂); 7.05–7.80 (5H, м, C ₆ H ₅); 9.25 (1H, с, H-5 tetrazole); 14.20 (2H, с, (NH) ₂ -C=S);

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.21

Фізико-хімічні властивості 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іацетаміду (3.33)



Сполука	$T_{пл.}, ^\circ C$	Бруто-формула	Вихід, %	Час утримання, хв.
3.33	136 – 138	$C_6H_8N_8O$	48	4,859

Таблиця Б.22

Фізико-хімічні властивості 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іацетаміду (3.33)

Сполука	Знайдено, %			Обчислено, %		
	С	Н	N	С	Н	N
3.33	34,60	3,88	53,84	34,62	3,87	53,83

Продовж. дод. Б

Таблиця Б.23

Максимуми поглинання в ІЧ-спектрах 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду (3.33)

Сполука	Частота поглинання, см ⁻¹			
	ν _{C=N} цикл.	ν _{тетраз.кільця}	ν _{CH₂} ^{s/as}	ν _{-NH-CO-}
3.33	1490	1100	2870/2930	1730

Таблиця Б.24

¹H ЯМР спектри 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4H-1,2,4-тріазол-3-ілацетаміду (3.33)

Сполука	δ, м.ч., TMS
3.33	1.65 (3H, с, CH ₃); 4.75 (2H, с, -CH ₂); 9.15 (1H, с, H-5 tetrazole); 10.10 (1H, с, NH-C=O)

Додаток В

Таблиця В.1

Гостра токсичність синтезованих сполук

Сполуки	ЛД ₅₀ , мг/кг
1	2
2.7	566 (496-634)
2.8	485 (375-595)
2.9	357 (334-380)
2.12	714 (658-770)
2.14	566 (498-634)
2.18	450 (396-504)
2.19	770 (595-945)
2.23	566 (521-611)
2.27	713 (627-799)
2.28	607 (477-797)
2.29	624 (484-764)
2.31	770 (648-892)
2.32	977 (885-1069)
2.33	770 (648-892)
2.37	842 (700-984)
2.38	616 (558-674)
2.42	485 (375-595)
2.45	482 (378-586)
2.46	770 (648-892)
2.48	714 (658-770)
2.50	525 (474-576)
2.51	713 (627-799)
2.53	776 (703-849)

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.1

1	2
2.56	525 (474-576)
2.58	566 (521-611)
2.61	525 (474-576)
2.65	566 (521-611)
3.1	834 (753-915)
3.5	485 (375-595)
3.7	624 (484-764)
3.8	1060 (881-1239)
3.10	624 (541-707)
3.11	661 (597-725)
3.14	770 (595-945)
3.17	496 (430-562)
3.20	566 (521-611)
3.23	531 (441-621)
3.25	566 (498-634)
3.29	624 (541-707)
3.31	482 (378-586)
3.33	458 (312-604)

Продовж. дод. В

Таблиця В.2

Протимікробна та протигрибкова активність 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-тіонів, 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-аміну та їх похідних

Сполуки	Культури мікроорганізмів			
	<i>S. aureus</i> бактеріостатич на/ бактерицидна дія (мкг/мл)	<i>E. coli</i> бактеріостатич на/ бактерицидна дія (мкг/мл)	<i>C. Albicans</i> бактеріостатич на/ бактерицидна дія (мкг/мл)	<i>Ps. Aeruginosa</i> бактеріостатичн а/ бактерицидна дія (мкг/мл)
1	2	3	4	5
Етакриди ну лактат	50 / 400	50 / 50	25 / -	50 / 50
2.8	50 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
2.9	25 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
2.12	50 / 50	100 / 100	100 / 100	50 / 200
2.24	50 / 100	100 / 200	50 / 100	50 / 50
2.25	50 / 100	50 / 100	50 / 100	50 / 200
2.27	25 / 50	50 / 50	50 / 100	200 / 200
2.29	50 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
2.32	25 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
2.37	100 / 200	100 / 200	50 / 50	50 / 100
2.39	100 / 200	100 / 200	50 / 100	50 / 50
2.46	25 / 50	50 / 50	25 / 100	100 / 200
2.47	12,5 / 50	50 / 200	50 / 50	100 / 200
2.49	25 / 50	50 / 100	50 / 100	100 / 200
2.52	100 / 200	100 / 200	50 / 100	100 / 200
2.62	25 / 50	100 / 100	50 / 50	200 / 200
3.2	100 / 200	50 / 100	100 / 100	100 / 200
3.6	50 / 100	100 / 100	25 / 50	50 / 100

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.2

1	2	3	4	5
3.8	12,5 / 25	50 / 100	50 / 50	100 / 200
3.11	100 / 200	50 / 100	25 / 50	50 / 100
3.15	50 / 100	50 / 100	100 / 100	100 / 200
3.27	50 / 50	100 / 200	100 / 100	100 / 200
3.31	25 / 50	50 / 100	100 / 100	100 / 200

Примітка. «—» відсутність активності в концентрації 400 мкг/мл і менше

Продовж. дод. В

Таблиця В.3

Результати дослідження діуретичної активності синтезованих сполук

Сполука	Діурез, мл 120 хв.	Діурез, у % до контролю на 2-й годині	Діурез, мл 240 хв.	Діурез, у % до контролю на 4-й годині
1	2	3	4	5
Контроль	1,76±0,274		1,96±0,233	
Гіпотіазид	3,33±0,092	89,43	3,69±0,101	88,32
2.7	1,71±0,162	-2,44	261±0,120	33,58
2.9	1,97±0,211	12,20	3,19±0,422	62,77
2.12	3,16±0,329	79,67	3,73±0,313	90,51
2.15	3,29±0,218	86,99	3,66±0,330	86,86
2.16	3,33±0,250	89,43	3,71±0,147	89,78
2.19	3,20±0,214	82,11	3,61±0,328	84,67
Контроль	1,59±0,126		2,49±0,120	
2.24	1,74±0,138	9,91	3,00±0,215	20,69
2.30	2,96±0,222	86,49	4,67±0,195	87,93
2.32	3,00±0,315	89,19	4,79±0,130	92,53
2.33	1,93±0,121	21,62	2,83±0,167	13,79
2.37	2,01±0,114	27,03	3,47±0,209	39,66
2.45	1,94±0,177	22,52	3,31±0,179	33,33
Контроль	1,37±0,061		1,96±0,081	
2.47	1,91±0,103	39,58	2,87±0,151	46,72
2.54	1,97±0,115	43,75	2,59±0,205	32,12
3.1	1,51±0,103	10,42	2,64±0,149	35,04
3.3	1,81±0,088	32,29	2,61±0,263	33,58
3.9	1,53±0,104	11,46	1,83±0,102	-6,57

Продовж. дод. В

Продовж. табл. В.3

1	2	3	4	5
3.23	1,61±0,118	17,71	2,57±0,319	31,39
Контроль	1,46±0,065		2,37±0,320	
2.62	2,26±0,197	54,90	3,41±0,220	43,98
2.67	1,41±0,165	-2,94	2,56±0,419	7,83
3.24	1,81±0,197	24,51	3,06±0,283	28,92

Продовж. дод. В

Таблиця В.4

**Актопротекторна активність 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-
1,2,4-тріазолу та його похідних**

Сполука	Середня тривалість примусового плавання щурів, $M \pm m$	t	P	Співвідношення порівняно з контролем $\Delta\%$
Контроль	204,14 \pm 7,106	–	–	100
Рибоксін	276,14 \pm 23,780	2,90	0,0229	35,27
2.25	251,29 \pm 18,937	2,33	0,0526	23,09
2.26	240,29 \pm 12,573	2,50	0,0408	17,70
2.28	228,00 \pm 11,551	1,76	0,1219	11,69
2.30	264,57 \pm 21,370	2,68	0,0314	29,60
2.31	298,00 \pm 22,293	4,01	0,0051	45,98
2.33	220,14 \pm 6,787	1,63	0,1475	7,84
2.37	241,43 \pm 20,766	1,70	0,0133	18,26
2.41	196,00 \pm 5,761	0,89	0,4029	-3,99
2.50	206,57 \pm 18,196	0,12	0,9046	1,19
2.57	248,57 \pm 21,527	1,96	0,0908	21,76
3.11	231,57 \pm 20,201	1,28	0,2411	13,44
3.13	258,86 \pm 22,621	2,31	0,0544	26,80
3.16	258,29 \pm 16,561	4,50	0,0028	39,75
3.18	293,71 \pm 22,864	3,74	0,0073	43,88

Продовж. дод. В

Таблиця В.5

Результати дослідження антигіпоксичної активності в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу та його похідних

Сполука	Середня тривалість життя, $M \pm m$	t	P	Активність відносно контролю, %	Активність відносно еталону порівняння, $\Delta\%$
Контроль	49,56±0,711	–	–	100	-15,03
Пентоксифілін	58,33±69,060	6,48	0,00064	17,69	100
2.7	61,98±1,361	8,09	0,0002	25,07	6,27
2.8	74,56±2,637	9,15	9,58E-05	50,44	27,83
2.9	59,36±4,072	2,37	0,055408	19,78	1,78
2.26	77,89±0,983	23,35	4,04E-07	57,17	33,55
2.31	79,43±3,178	9,17	9,45E-05	60,28	36,19
2.32	81,65±0,687	32,45	5,69E-08	64,76	39,99
2.36	51,99±3,307	0,72	0,4994	4,90	-10,86
2.37	46,29±1,804	1,68	0,1431	-6,59	-20,63
2.45	57,94±5,016	1,65	0,14931	16,90	-0,67
2.59	41,99±2,262	3,19	0,01877	-15,28	-28,01
Контроль	49,09±1,173	–	–	100	20,21
Пентоксифілін	61,53±2,589	4,37	0,00470	25,33	100
2.66	52,40±3,024	1,02	0,34705	6,74	-14,83
3.1	68,98±1,007	12,86	1,36E-05	40,49	12,10
3.11	63,94±0,848	10,26	5,01E-05	30,24	3,92
3.13	64,36±2,913	4,86	0,00282	31,10	4,60
3.16	61,27±3,110	3,66	0,01053	24,80	-0,42
3.20	83,93±0,684	25,66	2,31E-07	70,96	36,41
3.26	79,83±2,365	11,65	2,42E-05	62,61	29,75
3.33	58,44±1,886	4,21	0,005642	19,03	-5,02

Продовж. дод. В

Таблиця В.6

Результати дослідження антипіретичної активності в ряду 5-(1H-тетразол-1-іл)метил-4-R-3-гіо(аміно)-1,2,4-тріазолу та його похідних

№ сполуки	Середня ректальна температура щурів, $M \pm m$	t	P	Зниження ректальної температури щурів по відношенню до контрольної групи, $\Delta\%$
Контроль	37,63±0,146	–	–	100
Ацетилсаліцилова кислота	37,66±0,213	2,51	0,040237038	-3,11
2.7	37,57±0,304	1,29	0,239131175	-1,40
2.8	37,57±0,305	1,65	0,143568471	-1,96
2.9	37,77±0,243	0,33	0,751750807	0,34
2.14	37,51±0,396	1,02	0,341933527	1,06
2.16	37,53±0,332	1,64	0,143988279	1,71
2.19	37,40±0,185	4,37	0,003285113	-4,60
2.20	37,56±0,191	2,95	0,021278344	-3,60
2.24	37,63±0,182	1,67	0,139729741	1,77
2.29	37,40±0,215	3,11	0,017043943	3,24
2.31	37,34±0,264	2,62	0,034421200	2,73
3.1	37,46±0,229	1,66	0,140758602	-1,89
3.30	37,56±0,226	1,93	0,095494134	-2,29
3.31	37,54±0,252	1,75	0,123147471	-2,02
3.33	37,46±0,207	1,04	0,333570083	1,14

Продовж. дод. В

Таблиця В.7

Вплив похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу на рівень глюкози в сироватці крові щурів

Сполука	Вміст глюкози, ммоль/л				
	до введення сполуки	через 2 год після введення сполуки	через 4 год після введення сполуки	через 6 год після введення сполуки	через 8 год після введення сполуки
Контроль	3,96±0,074	3,60±0,134	3,77±0,270	3,61±0,233	3,70±0,115
Глімепірид	3,13±0,122	2,48±0,094	1,59±0,136	1,25±0,068	2,06±0,178
2.17	5,42±0,258	5,57±0,294	5,67±0,174	5,98±0,160	5,98±0,087
2.18	5,04±0,154	5,45±0,199	5,06±0,226	4,84±0,174	5,18±0,279
2.29	3,20±0,131	2,47±0,138	1,66±0,101	1,67±0,117	2,12±0,113
2.31	3,27±0,061	3,23±0,055	2,83±0,066	2,55±0,042	2,40±0,073
2.32	3,63±0,103	3,40±0,082	3,60±0,057	3,15±0,080	2,85±0,149
2.37	2,92± 0,06	2,35±0,108	1,30±0,152	1,82±0,216	1,88±0,104
2.42	3,35±0,114	3,03±0,140	3,00±0,169	2,67±0,174	2,65±0,123
3.2	5,30±0,103	4,97±0,066	4,95±0,061	5,18±0,113	4,97±0,098
3.7	5,75±0,240	5,70±0,219	5,72±0,219	5,67±0,221	5,65±0,251
3.10	5,53±0,174	5,58±0,195	5,45±0,226	5,40±0,247	5,28±0,119

Додаток Д

**Інститут хімічних технологій
СНУ ім. В. Даля**

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Заступник директора з навчальної
та наукової роботи к.хім.н, доцент

Андреев П. Ю.

2018 р.



**Лабораторна методика отримання
5-(1H-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)-1-(5-
НІТРОФУРАН-2-ІЛ)МЕТАНІМІН**

Строк дії не обмежений

Продовж. дод. Д

УКНД 71.040.30

ДКПП 24.14.3

«УЗГОДЖЕНО»

Ректор Запорізького державного
медичного університету, професор

 Ю.М. Колесник
 “ 24 ” 2008 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Заступник директора з навчальної та
наукової роботи Інституту хімічних
технологій СХУ ім. В. Даля, доцент
Андреев П.Ю

 “ 24 ” 2008 р.

**5-(1H-ТЕТРАЗОЛ-1-ІЛ)МЕТИЛ-4H-1,2,4-ТРИАЗОЛ-3-ІЛ)-1-(5-
НІТРОФУРАН-2-ІЛ)МЕТАНІМІН
(ЧИСТИЙ)**

ТЕХНІЧНІ УМОВИ

ТУ У 24.1- 01975472- 005:2018

(Вводяться вперше)

Литера О

Термін введення 2018-05-24

На партію об'ємом 10 кг

Розроблено
Начальник лабораторії

Продовж. дод. Д

ПРОЕКТ



Заявник, країна	Запорізький державний медичний університет, Україна
Виробник, країна	Україна

МЕТОДИ КОНТРОЛЮ ЯКОСТІ

5-(1*H*-tetrazol-1-yl)methyl-4*H*-1,2,4-triazol-3-yl)-1-(5-nitrofuram-2-yl)methanimine
 5-(1*H*-тетразол-1-іл)метил-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-(5-нітрофуран-2-іл)метанімін

порошок (субстанція) для виробництва стерильних лікарських засобів

Продовж. дод. Д

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з наукової роботи
 Львівського національного
 медичного університету
 імені Данила Галицького
 д. мед. наук, проф. М. Хобзей
 “27” новоїм 2016 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)бензойних кислот та їх солей

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Ю. С. Гуліна, А. Г. Каплаушенко.

4. Джерело інформації: Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей. //Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. – 2016. – № 2 (21). – С. 32-37.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою токсикологічної та аналітичної хімії Львівського національного медичного університету, імені Данила Галицького 2016 Протокол № 4 від 27 11 2016 р.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальна за впровадження
 Завідувач кафедри токсикологічної
 та аналітичної хімії
 к. фарм. н., доцент



Галькевич І. Й.

Продовж. дод. Д

“ЗАТВЕРДЖУЮ”

Директор
Інституту хімічних технологій СНУ
ім. В. Даля, к.ф.-м.н., доц
Тімошин А. С.
“28” грудня 2018 р.



Акт впровадження

- 1. Найменування для впровадження:** Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations
- 2. Ким запропоновано:** Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.
- 3. Автори:** Ю. С. Гуліна, А. Г. Каплаушенко.
- 4. Джерело інформації:** Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*. 2018. Т. 1, № 10. Р. 26–30.
- 5. Ким і коли впроваджено:** в науковий і учбовий процес кафедрою хімічних та фармацевтичних технологій, інституту хімічних технологій СНУ ім. В. Даля 20 18 рік. Протокол № 5 від 28. 12 2018 р.
- 6. Зауваження та пропозиції:** продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.



Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри хімічних
та фармацевтичних технологій,
д. хім. н., проф.

А. Г. Галстян

Продовж. дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з науково-педагогічної роботи ДЗ «Луганський державний медичний університет»
д. біол. н., проф.  С. М. Смірнов
"24"  2019 р.

Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: The synthesis and physicochemical properties of alkyl-2-(3-thio-5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)ethan(propan,benz)imidates

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Ю. С. Фролова, А. Г. Каплаушенко

4. Джерело інформації: The synthesis and physicochemical properties of alkyl-2-(3-thio-5-(1H-tetrazole-1-yl)methyl-4-R-4H-1,2,4-triazole-3-yl)ethan(propan,benz)imidates. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Vol. 16, Iss. 4 (64). P. 11-17.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії та фармакогнозії ДЗ «Луганський державний медичний університет», 2019 рік. Протокол № 7 від 24 січня 2019 р.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
фармацевтичної хімії та
фармакогнозії,
д. біол. н., професор



О. А. Орлова

Продовж. дод. Д

“ЗАТВЕРДЖУЮ”
 Проректор з наукової роботи
 Івано-Франківського національного
 медичного університету
 д. мед. н., проф. І. П. Вакалюк
 “ 28 ” грудня 2018 р.



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Ю. С. Фролова.

4. Джерело інформації: «Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу». Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук. – Запоріжжя, 2019.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедри фармації Івано-Франківського національного медичного університету, 2018-2019 н.р. Протокол № 5 від 28.12.2018 р.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач кафедри
 фармації.
 д. фарм. н., професор

А. Р. Грицик

Продовж. дод. Д

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Проректор з науково-педагогічної
 (інноваційної та науково-дослідної)
 роботи Національного
 фармацевтичного університету, проф.
 А. Л. Загайко
 « 12 » грудня 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції для впровадження:

Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу.

2. Ким запропоновано:

Запорізький державний медичний університет, кафедра фізикоїдної хімії.

3. Автори: Фролова Ю. С.

4. Джерело інформації:

Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1H-тетразол-1-іл)-4-R-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук. Запоріжжя, 2018.

5. Ким і коли впроваджено:

в науковий і учбовий процес кафедри аналітичної хімії Національного фармацевтичного університету, 2018/2019 навчальний рік; протокол №6 від 12 грудня 2019 року.

6. Зауваження та пропозиції:

продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження:
 завідувач кафедри аналітичної хімії,
 д. х. н., проф.



І. С. Гриценко

Продовж. дод. Д



Акт впровадження

1. Найменування для впровадження: Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу

2. Ким запропоновано: Запорізьким державним медичним університетом, кафедрою фізикоїдної хімії.

3. Автори: Ю. С. Фролова.

4. Джерело інформації: «Створення нових біологічно активних сполук в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу». Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук. – Запоріжжя, 2019.

5. Ким і коли впроваджено: в науковий і учбовий процес кафедрою фармацевтичної хімії Запорізького державного медичного університету, 20 19 рік. Протокол № 12 від 25 січня 20 19р.

6. Зауваження та пропозиції: продовжити роботу по синтезу похідних 1,2,4-тріазол-3-тіонів та вивченню їх фізико-хімічних і біологічних властивостей.

Відповідальний за впровадження

Завідувач кафедри
фармацевтичної хімії,
д. фарм. н., професор

Л. І. Кучеренко

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

1. Практичне значення та застосування похідних 1,2,4-тріазолу: монографія / А. Г. Каплаушенко та ін. Запоріжжя: ЗДМУ, 2016. 178 с. (Дисертанткою виконано частину аналізу літературних джерел, підготовлено монографію до друку).

2. Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г. Синтез і фізико-хімічні властивості 2-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-*R*-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)-ацетатних (пропанових), 2-, 4-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-ілтіометил)-бензойних кислот та їх солей. *Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики*. 2016. № 2. С. 32–37. (Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

3. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis and physical-chemical properties of 6-(5-(1*H*-tetrazole-1-ylmethyl)-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-amines and 6-((5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-1,2,4-triazole-3-ylthio)pyridin-3-yl)-(alk,ar,heter)ylmethanimines. *Zaporozhye Medical Journal*. 2017. № 1. P. 100–104. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

4. Hulina Yu. S., Kaplaushenko A. G. Synthesis, physical and chemical properties of 5-((1*H*-tetrazole-1-yl)methyl)-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-thiols and their chemical transformations. *Biopharmaceutical journal*. 2018. Т. 1, № 10. P. 26–30. (Дисертанткою виконано синтетичну експериментальну частину, підготовлено статтю до друку).

5. Frolova Yu. S., Kaplaushenko A. G. The synthesis and physicochemical properties of alkyl-2-(3-thio-5-(1*H*-tetrazole-1-yl)methyl-4-*R*-4*H*-1,2,4-triazole-3-yl)ethan(propan,benz)imidates. *Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry*. 2018. Vol. 16, Iss. 4 (64). P. 11-17. (Дисертанткою виконано частину

Продовж. дод. Е

експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).

6. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження гострої токсичності похідних 1,2,4-тріазолу, що містять в своєму складі ядро 1*H*-тетразолу. *International Academy Journal Web of Scholar*. 2019. 6 (36). С. 23-30. *(Дисертанткою виконано частину експериментального дослідження, узагальнено отримані результати, підготовлено статтю до друку).*

7. Пат. на винахід № 113818 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01).
Пропіл 3-((5-((1*H*-тетразол-1-іл)метил-4-феніл-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)тіо)пропанімідат гідрогенхлорид, що проявляє гіпоглікемічну активність / Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г., Тржецинський С. Д., Клеванова В. С. № а 2016 04950 ; заявл. 04.05.16 ; опубл. 10.03.17, Бюл. № 5. *(Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).*

8. Пат. на винахід № 114457 Україна, С07D 249/00, А61К 31/41 (2006.01).
Диетиламоній 4-(((3-((1*H*-тетразол-1-іл)метил)-4-феніл-4,5-дигідро-1*H*-1,2,4-тріазол-5-іл)тіо)метил)бензоат, що виявляє антигіпоксичну активність / Гуліна Ю. С., Каплаушенко А. Г., Пругло Є. С. № а 2016 04948 ; заявл. 04.05.16 ; опубл. 12.06.17, Бюл. № 11. *(Дисертанткою проведено літературний аналіз і патентний пошук за обраною темою, самостійно виконано експериментальну частину, підготовлено заявку до подачі в Укрпатент).*

9. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту 5-*R*-4-*R*₁-1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Актуальні питання клінічної медицини* : матер. ІХ всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених, Запоріжжя, 30 жовт. 2015 р. Запоріжжя, 2015. С. 28–29. *(Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).*

10. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту R_1 -1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2016* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів, Запоріжжя, 24-25 берез. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 55–56. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

11. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 5-(1,2,3,4-тетразол-1-іл)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-тіолів. «Хист», *Всеукраїнський журнал студентів та молодих вчених* : матер. III міжнар. медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» ВІМСО 2016. Чернівці, 6-8 квіт. 2016 р., Чернівці: СНТ БДМУ, 2016, випуск 18. С. 582. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

12. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей і методів ідентифікації та кількісного вмісту 5-((1H-тетразол-1-іл)метил)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-тіолів. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. уч., присвяч. Дню науки. Запоріжжя, 12-13 трав. 2016 р., Запоріжжя, 2016. С. 226. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

13. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних та біологічних властивостей 2-(5-(1H-тетразол-1-іл)-4- R_1 -1,2,4-тріазол-3-тіо)-алканових(аренових) кислот та їх солей. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних* : матер. V регіон. Наук.-практ. конф. студентів, аспірантів та молодих учених, Запоріжжя, 26 листоп. 2016 р. Запоріжжя, 2016. С. 177. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

14. Гуліна Ю. С. Вивчення гіпоглікемічної активності в ряду алкіл-2-(5-(1*H*-тетразол-1-іл)метилен-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)етан(пропан, бенз)імідатів. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакоterapiї і призначення лікарських засобів* : матер. I Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 30-31 берез. 2017 р. X., 2017. С. 99. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

15. Гуліна Ю. С. Синтез, вивчення фізико-хімічних властивостей 6-(5-(1*H*-тетразоло-1-іл)метилен-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-ілтіо)піридин-3-іл)-(алк, ар, гетер)ілметанімінів та їх відновлення. *Нанотехнології у фармації та медицині* : матер. Укр. наук.-практ. інтернет-конференції з міжнар. участю. Харків, 19-20 квіт. 2017 р. X., 2017. С. 21. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

16. Гуліна Ю. С. Синтез, дослідження фізико-хімічних властивостей похідних 5-(1*H*-тетразол-1-ілметил)-4*H*-3-аміно-1,2,4-тріазолу. *Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017* : матер. Всеукр. наук.-практ. конф. молодих вчених та студентів з міжнар. участю, присвяч. дню науки. Запоріжжя, 11-12 трав. 2017 р. Запоріжжя, 2017. С. 151. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

17. Фролова Ю. С. Відновлення (2,3,4)-(5-(1*H*-тетразол-1-ілметилен)-4*H*-1,2,4-тріазол-3-іл)-1-(алкіл-, арил-, гетерил)метанімінів та встановлення їх фізико-хімічних властивостей. *Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук* : матер. наук.-практич. конф. студентів, аспірантів та молодих вчених. Запоріжжя, 9 груд. 2017 р., Запоріжжя, 2017. С. 141-142. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

18. Фролова Ю. С. Токсикологічні властивості 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-1,2,4-тріазол-3-тіолів та його похідних. *Нанотехнології у фармації та медицині* : матер. II Укр. наук.-практ. інтернет-конфер. з міжнар. участю. Харків, 19-20 квіт. 2018 р., X., 2018. С. 90. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

19. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г., Ігнатова Т. В. Створення потенційних лікарських засобів на основі похідних 1,2,4-тріазолу. *До 100-річчя Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара* : матер. XVI Всеукр. конф. молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії. Дніпро, 21-24 трав. 2018 р., Д., 2018. С. 76-78. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

20. Фролова Ю. С., Каплаушенко А. Г. Дослідження діуретичної дії в ряду 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. *Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів* : матер. III Міжнар. наук.-практ. конф. Харків, 14-15 берез. 2019 р. X., 2019. С. 279. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

21. Фролова Ю. С. Вивчення актопротекторної активності серед похідних 5-(1*H*-тетразол-1-іл)-4-*R*-3-тіо(аміно)-1,2,4-тріазолу. *XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених*. Тернопіль, 15-17 квіт. 2019 р., Т., 2019. С. 231. (Дисертанткою виконано експериментальне дослідження, підготовано тези до друку).

АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. ІХ Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 30 жовтня 2015 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів «Здобутки теоретичної медицини – в практику охорони здоров'я – 2016» (Запоріжжя, 24-25 березня 2016 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

3. ІІІ Міжнародний медико-фармацевтичний конгрес студентів і молодих учених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки» (Чернівці, 6–8 квітня 2016 р., форма участі – публікація тез).

4. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена Дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2016» (Запоріжжя, 12-13 травня 2016 р., форма участі – публікація тез).

5. V регіональна науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих учених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» (Запоріжжя, 26 листопада 2016 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

6. І Міжнародна науково-практична конференція «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 30-31 березня 2017 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

7. Українська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю «Нанотехнології у фармації та медицині» (Харків, 19-20 квітня 2017 р., форма участі – публікація тез).

8. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених та студентів з міжнародною участю, присвячена дню науки «Сучасні аспекти медицини і фармації – 2017» (Запоріжжя, 11-12 травня 2017 р., форма участі – доповідь на пленарному засіданні).

9. Науково-практична конференція студентів, аспірантів та молодих вчених «Актуальні проблеми та перспективи розвитку природничих, медичних та фармацевтичних наук» (Запоріжжя, 9 грудня 2017 р., форма участі – доповідь на пленарному засіданні).

10. II Українська науково-практична інтернет-конференція з міжнародною участю “Нанотехнології у фармації та медицині” (Харків, 19-20 квітня 2018 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

11. XVI Всеукраїнська конференція молодих вчених та студентів з актуальних питань сучасної хімії «До 100-річчя Дніпровського національного університету імені Олеся Гончара» (Дніпро, 21-24 травня 2018 р., форма участі – публікація тез).

12. III Міжнародної науково-практичної конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (Харків, 14-15 березня 2019 р., форма участі – доповідь на секційному засіданні).

13. XXIII Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених (Тернопіль, 15-17 квітня 2019 р., форма участі – публікація тез).